

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Revestive 1,25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 1,25 mg af tedúglútíði* sem duft.

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 1,25 mg af tedúglútíði í 0,5 ml af lausn, sem samsvarar 2,5 mg/ml styrkleika.

*Glúkagonlík peptíð-2 (GLP-2) hliðstæða sem framleidd er í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt og leysirinn er tær og litlaus.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Revestive er ætlað til meðferðar fyrir sjúklinga 4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur og eldri sem eru með stuttþarmaheilkenni (Short Bowel Syndrome, (SBS)). Sjúklingar eiga að vera komnir í stöðugt ástand eftir að þarmarnir hafa fengið tíma til að aðlaga sig eftir skurðaðgerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð ber að hefja undir yfirumsjón heilbrigðisfagfólks sem hefur reynslu af meðferð við stuttþarmaheilkenni.

Ekki á að hefja meðferð fyrr en raunhæft er að gera ráð fyrir að sjúklingur sé stöðugur eftir tímabil aðlögunar í þörmum. Koma þarf stuðningi með vökvagjöf og næringu í æð í sem allra best og stöðugt horf áður en meðferð hefst.

Við klínískt mat skal læknir taka mið af þeim markmiðum og forgangsatriðum sem stefnt er að hjá viðkomandi sjúklingi. Hætta skal meðferð ef almennt ástand sjúklings batnar ekki. Hjá öllum sjúklingum ber að fylgjast náið með verkun og öryggi jafnt og þétt í samræmi við klínískar viðmiðunarreglur um meðferð.

Skammtar

Börn (>4 mánaða)

Meðferð ber að hefja undir yfirumsjón heilbrigðisfagfólks sem hefur reynslu af meðferð við stuttþarmaheilkenni hjá börnum.

Ráðlagður skammtur af Revestive hjá börnum og unglingum (á aldrinum 4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur til 17 ára) er 0,05 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á dag. Rúmmál stungulyfs miðað við líkamsþyngd þegar notað er hettuglas með 1,25 mg styrkleika er gefið upp í töflu 1 hér á eftir. Nota skal hettuglas með 5 mg styrkleika fyrir börn með líkamsþyngd >20 kg.

Ef gleymist að nota skammt á að dæla honum inn eins fljótt og auðið er samdægurs. Mælt er með 6 mánaða meðferðartímabili og meta skal áhrif meðferðar að því loknu. Fyrir börn yngri en 2 ára skal áhrif meðferðar metin eftir 12 vikur.

Tafla 1

Líkamsþyngd	1,25 mg styrkleiki Rúmmál til inndælingar
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Nota skal hettuglas með 5 mg* styrkleika

*Nota skal 5 mg hettuglasið fyrir börn sem vega minna en 20 kg. Sjá nánari upplýsingar um skömmtun í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Revestive 5 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Revestive hjá fullorðnum er 0,05 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á dag. Nota skal 5 mg hettuglasið fyrir fullorðna. Sjá nánari upplýsingar um skömmtun í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Revestive 5 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn fyrir börn með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Fyrir börn með miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 50 ml/mín.) og nýrnasjúkdóm á lokastigi ber að minnka dagskammtinn um 50% (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn hjá börnum með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi miðað við rannsókn sem gerð var á fullorðnum einstaklingum á B-stigi skv. Child-Pugh skala. Revestive hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn (<4 mánaða)

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur.

Lyfjagjöf

Gefa á blandaða lausnina með inndælingu undir húð einu sinni á dag og skipta á milli svæða með því að velja einn af fjórðungum kviðar í hvert sinn. Ef inndæling í kvið er vandkvæðum bundin vegna sársauka, örmyndunar eða herslismyndunar í vef er einnig heimilt að nota lærið. Ekki má gefa Revestive í bláæð (i.v.) eða vöðva (i.m.).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða snefilleifum af tetracyklíni.

Virkur illkynja sjúkdómur eða grunur um hann.

Sjúklingar með sögu um illkynja sjúkdóm í meltingarvegi, þ.m.t. lifur og gallkerfi og brisi, innan síðustu fimm ára.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eindregið er mælt með því að nafn og lotunúmer lyfsins sé skráð í hvert skipti sem Revestive er gefið sjúklingi til að halda megi tengslum milli sjúklingsins og lotunúmers lyfsins.

Fullorðnir

Ristil- og endabarmssepar

Framkvæma þarf ristilspeglun og fjarlægja í leiðinni sepa við upphaf meðferðar með Revestive. Mælt er með árlegri eftirfylgni með ristilspeglun (eða myndatöku) fyrstu tvö árin í Revestive-meðferð. Í kjölfarið er mælt með ristilspeglunum á minnst fimm ára fresti. Meta ber einstaklingsbundið hvort tíðara eftirlit er nauðsynlegt á grundvelli sérkenna sjúklingsins (t.d. aldurs eða undirliggjandi sjúkdóms). Sjá einnig kafla 5.1. Ef sepi finnst er mælt með að sinna eftirfylgni samkvæmt nógildandi leiðbeiningum um sepameðferð. Ef vart verður við illkynja sjúkdóm verður að hætta meðferð með Revestive (sjá kafla 4.3).

Æxlismyndun í meltingarfærum, þ.m.t. lifur og gallrás

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum fundust góðkynja æxli í smápörmum og gallrásum utan lifrar. Þessar niðurstöður staðfestust ekki í klínískum rannsóknum sem stóðu lengur en eitt ár. Ef æxli finnst ber að fjarlægja það. Ef vart verður við illkynja sjúkdóm verður að hætta meðferð með Revestive (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Gallblaðra og gallrásir

Tilkynningar hafa borist um gallblöðrubólgu, gallrásarbólgu og gallsteina í klínískum rannsóknum. Ef vart verður við einkenni sem tengjast gallblöðru eða gallrásum skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Sjúkdómar í brisi

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um aukaverkanir í brisi, t.d. langvinna og bráða brisbólgu, þröng í brisgangi, sýkingu í brisi og hækkaðan amýlasa og lípasa í blóði. Ef vart verður við aukaverkanir í brisi skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Eftirlit með smápörmum, gallblöðru og gallrásum og brisi

Hafa verður sjúklinga með stuttþarmaheilkenni undir nánu eftirliti í samræmi við klínískar leiðbeiningar um meðferð. Í því felst venjulega að fylgjast með starfsemi smáþarmanna, gallblöðru og gallrásum og brisi og að beita, ef þurfa þykir, viðbótarrannsóknum á rannsóknarstofu og viðeigandi myndgreiningu.

Garnateppa

Tilkynningar hafa borist um garnateppu í klínískum rannsóknum. Ef garnateppa endurtekur sig skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Óhófleg vökvasöfnun og saltjafnvægi

Til að koma í veg fyrir óhóflega vökvasöfnun eða ofþornun er nauðsynlegt að aðlaga varlega vökvagjöf í æð hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Revestive. Meta skal saltjafnvægi og vökvaástand sjúklings allan tímann sem á meðferðinni stendur, einkum meðan á fyrstu meðferðarsvörum stendur og þegar meðferð með Revestive er hætt.

Óhófleg vökvasöfnun:

Vart hefur orðið við óhóflega vökvasöfnun í klínískum rannsóknum. Óhófleg vökvasöfnun kom oftast fram á fyrstu 4 vikum meðferðar og minnkaði með tímanum.

Þar sem frásög vökva eykst ber að fylgjast með hvort vökvasöfnun verði óhófleg hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma, t.d. skerta hjartastarfsemi og háþrýsting, einkum í upphafi meðferðar. Ráðleggja á sjúklingum að hafa samband við lækinn ef vart verður við skyndilega hækkun á líkamsþyngd, þrota í andliti, þrota á ökkulum og/eða mæði. Yfirleitt er unnt að fyrirbyggja óhóflega vökvasöfnun með því að meta á viðeigandi hátt og í tæka tíð þörf á næringu í æð. Framkvæma ber slíkt mat með styttra millibili á fyrstu mánuðum meðferðar.

Vart hefur orðið við hjartabilun í klínískum rannsóknum. Ef vart verður við marktæka versnun á sjúkdómi í hjarta- eða æðakerfi skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Ofþornun:

Sjúklingar með stuttþarmaheilkenni eru útsettir fyrir ofþornun sem getur leitt til bráðrar nýrnabilunar. Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Revestive skal draga varlega úr vökvagjöf í æð og ekki hætta henni skyndilega. Meta skal vökvaástand sjúklingsins eftir að dregið hefur verið úr vökvagjöf í æð og aðlaga vökvagjöf í samræmi við það, eftir því sem þörf er á.

Samtímis lyfjagjöf

Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem fá samtímis önnur lyf til inntöku, sem krefjast skammtastillingar eða einkennast af þröngum lækningalegum gildum, vegna þess að frásög gæti hugsanlega aukist (sjá kafla 4.5).

Sérstakar klínískar aðstæður

Revestive hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega samhliða sjúkdóma sem ekki hefur tekist að hafa hemil á með meðferð (t.d. hjarta- og æðasjúkdóma, öndunarferasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, smitsjúkdóma, innkirtlasjúkdóma, lifrarsjúkdóma eða sjúkdóma í miðtaugakerfi) eða hjá sjúklingum sem hafa fengið illkynja sjúkdóma á síðustu fimm árum (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við ávísun Revestive.

Skert lifrarstarfsemi

Revestive hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Upplýsingar um notkun hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi benda ekki til að takmarka þurfi notkunina.

Stöðvun meðferðar

Vegna hættu á vessapurrd þarf að hafa nána umsjón þegar meðferð með Revestive er hætt.

Börn

Sjá einnig almennar varúðarráðstafanir fyrir fullorðna í þessum kafla.

Ristil- og endaparmssepar/Æxlismyndun

Áður en meðferð með Revestive er hafin skal rannsaka hvort dulið blóð sé í hægðum hjá öllum börnum og unglíngum. Ef blóð er í hægðum af óþekktum orsökum þarf að framkvæma ristilspeglun/bugaristilsspeglun. Eftir það skal rannsaka árlega hvort dulið blóð sé í hægðum hjá börnum og unglíngum á meðan þau eru á meðferð með Revestive.

Mælt er með ristilspeglun/bugaristilsspeglun fyrir öll börn og unglínga eftir eitt ár á meðferð, á 5 ára fresti meðan þau eru á áframhaldandi meðferð með Revestive og ef þau fá nýja eða óútskýrða blæðingu í meltingarveg.

Hjálparefni

Revestive inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Gæta þarf varúðar þegar Revestive er gefið einstaklingum með þekkt ofnæmi fyrir tetracyklíni (sjá kafla 4.3).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum. Rannsókn *in vitro* bendir til að tedúglútíð hafi ekki hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensím sem sjá um umbrot lyfja. Miðað við lyfhrif tedúglútíðs eru möguleikar á auknu frásogi lyfja sem eru notuð samtímis (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Revestive á meðgöngu. Dýraránnsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Revestive á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tedúglútíð skilst út í brjóstamjólk. Hjá rottum var meðalþéttni tedúglútíðs í mjólk innan við 3% af plasmáþéttni hjá móður eftir stakan 25 mg/kg stungulyfsskammt undir húð. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Til öryggis ætti að forðast notkun Revestive meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tedúglútíðs á frjósemi hjá mönnum. Upplýsingar um dýr benda ekki til neinnar skerðingar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Revestive hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla á reiðhjólum og til notkunar véla. Hins vegar hafa borist tilkynningar um yfirlit í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Slíkar aukaverkanir gætu haft áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla á reiðhjólum og til notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Aukaverkanir eru skráðar úr 2 klínískum samanburðarrannsóknum á tedúglútíði og lyfleysu hjá 109 fullorðnum sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem fengu skammta sem námu 0,05 mg/kg/dag og 0,10 mg/kg/dag í allt að 24 vikur. Hjá u.þ.b. 52% sjúklinga sem fengu meðferð með tedúglútíði varð vart við aukaverkanir (samanborið við 36% sjúklinga sem fengu lyfleysu). Í tilkynningum voru eftirfarandi aukaverkanir algengastar: kviðverkir og uppþemba (45%), sýkingar í öndunarvegi (28%) (þ.m.t. nefkoksbólga, influensa, sýking í efri öndunarvegi og sýking í neðri öndunarvegi), ógleði (26%), viðbrögð á stungustað (26%), höfuðverkur (16%) og uppköst (14%). Hjá um það bil 38% af meðhöndluðum stómasjúklingum varð vart við stómatengda fylgikvilla í meltingarfærum. Í meirihluta tilvika voru þessar aukaverkanir vægar eða miðlungsmiklar.

Engin ný viðvörunarmerki varðandi öryggi hafa komið fram hjá sjúklingum sem útsettir voru fyrir 0,05 mg/kg/dag af tedúglútíði í allt að 30 mánuði í langtíma opinni framhaldsrannsókn.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Þær aukaverkanir sem fram komu eftir markaðssetningu lyfsins eru *skáletraðar*.

Tíðni Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í öndunarvegi*	<i>Inflúensulík veikindi</i>		
Ónæmiskerfi				<i>Ofnæmi</i>
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst Óhófleg vökvæðun		
Geðræn vandamál		Kvíði Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Hjarta		Hjartabilun		
Æðar			Yfirlið	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti Mæði		
Meltingarfæri	Uppþemba Kviðverkur Ógleði Uppköst	Ristil- og endaþarmssepar Þrengsl í ristli Vindgangur Garnateppa Þrengsl í brisgangi Brisbólga† Þrengsl í smáþörmum	Skeifugarnarsepar	<i>Magasepar</i>
Lifur og gall		Gallblöðrubólga Bráð gallblöðrubólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað‡	Bjúgur á útlimum		<i>Vökvæðun</i>
Áverkar og eitranir	Stómatengdur fylgikvilli í meltingarfærum			

*Inniheldur eftirfarandi kjörhugtök: Nefkoksbólga, inflúensa, sýking í efri öndunarvegi og sýking í neðri öndunarvegi.
†Inniheldur eftirfarandi kjörhugtök: Brisbólga, *bráð brisbólga* og langvarandi brisbólga.
‡Inniheldur eftirfarandi kjörhugtök: Margúll á stungustað, roðapöt á stungustað, verkur á stungustað, bólga á stungustað og blæðing á stungustað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmingargeta

Í samræmi við þá ónæmingargetu sem getur einkennt lyf sem innihalda peptíð gæti gjöf Revestive hugsanlega hrint af stað mótefnamyndun. Miðað við samræmdar upplýsingar úr tveimur rannsóknum hjá fullorðnum með stuttþarmaheilkenni (6 mánaða slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu, sem fylgt var eftir með 24 mánaða opinni rannsókn), mynduðust mótefni gegn tedúglútíði hjá þátttakendum sem fengu 0,05 mg/kg af tedúglútíði undir húð einu sinni á dag hjá 3% (2/60) í mánuði 3, 17% (13/77) í mánuði 6, 24% (16/67) í mánuði 12, 33% (11/33) í mánuði 24 og 48% (14/29) í mánuði 30. Í 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem fengu tedúglútíð í ≥ 2 ár, mynduðu 28% sjúklinga mótefni gegn *E. coli* próteini (leifum hýsilfrumupróteins úr framleiðslunni). Mótefnamyndunin hefur hvorki haft í för með sér klínískt marktæk áhrif á öryggi, minnkaða verkun né breytt lyfjahvörf Revestive.

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað komu fram hjá 26% sjúklinga með stuttþarmaheilkenni sem voru meðhöndlaðir með tedúglútíði, samanborið við 5% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Meðal viðbragðanna voru margúll á

stungustað, roðapöt á stungustað, verkur á stungustað, þroti á stungustað og blæðing á stungustað (sjá einnig kafla 5.3). Flestar aukaverkanirnar voru miðlungsalvarlegar og engin tilvik leiddu til þess að meðferð væri hætt.

CRP (e. C-reactive protein)

Hóflegra hækkana á CRP, um u.þ.b. 25 mg/l, hefur orðið vart á fyrstu sjö dögum meðferðar með tedúglútíði, en það lækkaði síðan stöðugt við áframhaldandi daglegar inndælingar. Eftir 24 vikna meðferð með tedúglútíði mældist lítilsháttar hækkun á CRP hjá sjúklingum almennt, um u.þ.b. 1,5 mg/l að meðaltali. Þessar breytingar höfðu hvorki í för með sér breytingar á öðrum mælibreytum frá rannsóknarstofu né tilkynningar um klínísk einkenni. Það var engin klínískt marktæk meðalaukning á CRP frá grunnildi eftir langtímameðferð með tedúglútíði í allt að 30 mánuði.

Börn

Í tveimur klínískum rannsóknum sem er lokið, voru 87 börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára) tekin inn í rannsóknina og þau útsett fyrir tedúglútíði í allt að 6 mánuði. Enginn þátttakandi hætti í rannsóknunum vegna aukaverkunar. Á heildina litið var öryggi notkunar tedúglútíðs (þar með talið gerð og tíðni aukaverkana sem og mótefnamyndun) hjá börnum og unglingum (á aldrinum 1 árs til 17 ára) svipað og hjá fullorðnum.

Í þremur klínískum rannsóknum sem er lokið hjá börnum (á aldrinum 4 til <12 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur) voru öryggisupplýsingar sem hafa komið fram í þessum rannsóknum í samræmi við öryggisupplýsingar sem hafa komið fram í fyrri rannsóknum hjá börnum og engin ný öryggisvandamál komu fram.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtímaöryggi hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 4 mánaða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).**

4.9 Ofskömmtnun

Hámarksskammtur af tedúglútíði sem var rannsakaður meðan á klínískri þróun stóð var 86 mg/dag í 8 daga. Ekki varð vart við neinar óvæntar almennar aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

Ef ofskömmtnun á sér stað þarf heilbrigðisfagfólk að hafa vandlegt eftirlit með sjúklingnum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX08.

Verkunarháttur

Náttúrulegt glúkagonlíkt peptíð-2 (GLP-2) úr mönnum er peptíð sem seytt er af L-frumum í þörmum. Það er þekkt fyrir að auka blóðflæði í þörmum og portæð, hamla seytingu magasýru og draga úr þarmahreyfingum. Tedúglútíð er GLP-2 hliðstæða. Í nokkrum forklínískum rannsóknum hefur tedúglútíð reynst hjálpa slímhúðinni að vera starfi sínu vaxin með því að stuðla að viðgerðum og eðlilegum vexti í þörmum með hækkun á þarmatötum (villi) og dýpkun á þarmaholum (crypts).

Lyfhrif

Svipað og GLP-2 er tedúglútíð 33 amínósýrur að lengd, en amínósýrunni alaníni er skipt út fyrir glýsín í öðru sæti N-endans. Þessi skipti á einni amínósýru miðað við náttúrulegt GLP-2 skapar þol gegn niðurbroti fyrir tilstilli ensímsins dípeptidýl-peptíðasa-IV (DPP-IV) *in vivo* og leiðir þannig til lengri helmingunartíma. Tedúglútíð hækkar þarmatotur og dýpkar þarmaholur í þarmabekjunni.

Miðað við niðurstöður úr forklínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4 og 5.3) og ætlaðan verkunarhátt með vefaukandi áhrifum á þarmaslímhúðina virðist hætta aukast á æxlismyndun í smápörmum og/eða ristli. Með klínískum rannsóknum var hvorki unnt að útiloka né staðfesta þá auknu hættu. Vart varð við nokkur tilvik um góðkynja ristil- og endaparmssepa meðan á rannsóknum stóð en við samanburð reyndist tíðnin hins vegar ekki hærri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Til viðbótar við þörfina á að framkvæma ristilspeglun og fjarlægja í leiðinni sepa áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4) ber að meta í tilviki hvers sjúklings fyrir sig hvort þörf sé á að skipuleggja nánara eftirlit miðað við sérkenni sjúklingsins (t.d. aldur og undirliggjandi sjúkdóm, fyrri sepatilvik o.s.frv).

Verkun

Börn

Börn á aldrinum 4 mánaða til yngri en 12 mánaða

Gögn um verkun sem hér koma fram eru fengin úr 1 samanburðarrannsókn og 1 lykilrannsókn án samanburðar sem vörðu í 28 vikur og 2 framhaldsrannsóknum sem vörðu í allt að 9 meðferðarlotur (24 vikur í hverri lotu) af tedúglútíði. Í þessum rannsóknum tóku þátt ungbörn á aldrinum 4 mánaða til <12 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur: 10 ungbörn (2 ungbörn á aldrinum 4 til <6 mánaða, 8 á aldrinum 6 til <12 mánaða) í samanburðarrannsókninni (5 í tedúglútíð meðferðarhópnum og 5 í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð), 2 ungbörn í rannsókninni án samanburðar (bæði fengu meðferð). Í lykilrannsókninni með samanburði luku 6 af 10 ungbörnum rannsókninni og héldu áfram í framhaldsrannsókninni (5 fengu meðferð og 1 fékk ekki meðferð). Í lykilrannsókninni án samanburðar luku 2 ungbörn rannsókninni og héldu áfram í annarri framhaldsrannsókninni (bæði fengu meðferð). Ungbörnin í þessum rannsóknum fengu meðferð með tedúglútíð 0,05 mg/kg/dag. Þrátt fyrir takmarkaða stærð úrtaks í lykil- og framhaldsrannsóknunum, sást klínískt mikilvæg tölulega minnkuð þörf á næringu í æð.

Lykilrannsóknin með samanburði

Næringu í æð algjörlega hætt

Enginn þátttakandi náði því að þurfa ekki á stuðningsmeðferð með næringu í æð að halda, hvorki í lykil- né framhaldsrannsóknunum.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í lykilrannsókninni með samanburði voru 3 (60,0%) þátttakendur skráðir í tedúglútíð hópinn og 1 (20,0%) þátttakandi í hópinn sem fékk hefðbundna meðferð með a.m.k. 20% minnkun á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi (2 einstaklingar í hópnum sem fengu hefðbundna meðferð skiluðu ófullkomnum gögnum). Í hópnum sem fékk tedúglútíð var meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag (-24,8%). Í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag (16,8%).

Fækkun hitaeyninga í næringu í æð

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í lykilrannsókninni með samanburði var meðalbreyting í prósentum á neyslu hitaeyninga með næringu í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-27,0 \pm 29,47\%$ hjá þátttakendum í hópnum sem fékk tedúglútíð og $-13,7 \pm 21,87\%$ hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Stytting á innrennslistíma

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í lykilrannsókninni með samanburði var breyting á innrennslistíma í lok meðferðar frá upphafsgildi $-3,1 \pm 3,31$ klst./dag (-28,9%) og $-1,9 \pm 2,01$ dagar/vikur

(-28,5%). Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var breyting á innrennslistíma í lok meðferðar frá upphafsgildi $-0,3 \pm 0,63$ klst./dag (-1,9%) og engin breyting sást á dögum á viku af innrennslistíma næringar í æð.

Lykilrannsóknin án samanburðar

Meðferð með næringu í æð algjörlega hætt

Engin ungbörn náðu því að meðferð með næringu var algjörlega hætt.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Hjá þeim 2 ungbörnum sem tóku þátt í og luku rannsókninni sást $\geq 20\%$ minnkun á rúmmáli næringar í æð hjá 1 ungbarni meðan á tedúglútíð meðferðinni stóð. Meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi var $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag (-26,7%).

Fækkun hitaeninga í næringu í æð

Hjá ungbörnum var meðalbreyting á neyslu hitaeninga með næringu í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag (-25,7%).

Stytting á innrennslistíma

Engin breyting var á daglegum fjölda klukkustunda notkunar næringar í æð hjá þessum 2 ungbörnum meðan á rannsókninni stóð.

Börn á aldrinum 1 til 17 ára

Gögn um verkun sem hér koma fram eru fengnar úr 2 samanburðarrannsóknum hjá börnun sem vörðu í allt að 24 vikur. Í þessum rannsóknum voru 101 sjúklingur í eftirfarandi aldurshópum: 5 sjúklingar 1-2 ára, 56 sjúklingar 2 til <6 ára, 32 sjúklingar 6 til <12 ára, 7 sjúklingar 12 til <17 ára og 1 sjúklingur 17 til <18 ára. Þrátt fyrir takmarkaða sýnastærð, sem leyfir ekki mikinn tölfræðilegan samanburð, þá kom fram í öllum aldurshópum klínískt marktæk töluleg fækkun á þeim sem þurftu næringu í æð.

Tedúglútíð var rannsakað í 12 vikna, opinni, klínískri rannsókn sem gerð var hjá 42 sjúklingum á aldrinum 1 árs til og með 14 ára sem höfðu stuttþarmaheilkenni og voru háðir næringu í æð. Markmið rannsóknarinnar var að meta öryggi, þol og verkun tedúglútíðs samanborið við hefðbundna meðferð. Þrír (3 skammtar af tedúglútíði, $0,0125$ mg/kg/dag (n=8), $0,025$ mg/kg/dag (n=14) og $0,05$ mg/kg/dag (n=15), voru rannsakaðir í 12 vikur. Fimm (5) einstaklingar voru teknir inn í rannsóknarhóp sem fékk hefðbundna meðferð.

Næringu í æð algjörlega hætt

Þrjú einstaklinga (3/15, 20%) sem voru á ráðlagða skammtinum af tedúglútíði hafði tekist að venja algjörlega af næringu í æð í 12. viku. Eftir 4 vikna útskolunartímabil voru tveir af þessum sjúklingum komnir aftur á stuðningsmeðferð með næringu í æð.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð frá upphafsgildi fram til 12. viku hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, samkvæmt upplýsingum um ávísanir læknis, var $-2,57 (\pm 3,56)$ l/viku, sem samsvarar $-39,11\% (\pm 40,79)$ meðalminnkun, samanborið við $0,43 (\pm 0,75)$ l/viku, sem samsvarar $7,38\% (\pm 12,76)$ aukningu í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í 16. viku (4 vikum eftir lok meðferðar) var minnkun á rúmmáli næringar í æð enn greinileg, en þó minni en sást í 12. viku þegar sjúklingarnir voru enn á tedúglútíði (meðalminnkun var $-31,80\% (\pm 39,26)$ samanborið við $3,92\% (\pm 16,62)$ aukningu í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð).

Fækkun hitaeninga í næringu í æð

Í 12. viku var $-35,11\% (\pm 53,04)$ meðalbreyting frá upphafsgildi á neyslu hitaeninga með næringu í æð hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt upplýsingum um ávísanir læknis. Samsvarandi breyting hjá rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð var $4,31\% (\pm 5,36)$. Í 16. viku hélt neysla hitaeninga með næringu í æð áfram að minnka og var meðalbreyting í prósentum frá upphafsgildi $-39,15\% (\pm 39,08)$ samanborið við $-0,87\% (\pm 9,25)$ hjá rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Aukning á rúmmáli næringar um meltingarveg og fjölda hitaeininga um meltingarveg

Samkvæmt upplýsingum um ávísanir lyfsins var meðalprósentsbreyting frá upphafsgildi fram til 12. viku á rúmmáli sem gefið var í meltingarveg í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla 25,82% ($\pm 41,59$), samanborið við 53,65% ($\pm 57,01$) í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Samsvarandi aukning á fjölda hitaeininga í næringu um meltingarveg var 58,80% ($\pm 64,20$), samanborið við 57,02% ($\pm 55,25$) í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Stytting á innrennslistíma

Meðalfækkun frá upphafsgildi í 12. viku á dögum/vikum með næringu í æð hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt upplýsingum um ávísanir lækna, var -1,36 ($\pm 2,37$) dagar/vikur sem samsvarar prósentufækkun um -24,49% ($\pm 42,46$). Hjá rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð var engin breyting frá upphafsgildi. Fjórir þátttakendur (26,7%) sem fengu ráðlagða skammtinn af tedúglútíði náðu að minnsta kosti þriggja daga minnkun á þörf fyrir næringu í æð.

Í 12. viku, samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda, var meðalprósentsfækkun frá upphafsgildi 35,55% ($\pm 35,23$) klukkustundir á sólarhring sem samsvarar fækkun á klst./sólarhring af notkun næringar í æð um -4,18 ($\pm 4,08$), á meðan þátttakendur í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð sýndu lágmarksbreytingu á þessari breytu á sama tímapunkti.

Að auki var gerð 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn hjá 59 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára sem voru háð stuðningsmeðferð með næringu í æð. Markmiðið var að meta öryggi/þol, lyfjahvörf og verkun tedúglútíðs. Tvær skammtastærðir af tedúglútíði voru rannsakaðar: 0,025 mg/kg/dag ($n=24$) og 0,05 mg/kg/dag ($n=26$); 9 þátttakendur voru teknir inn í hópinn sem fékk hefðbundna meðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri í hópnum sem fengu sitt hvora skammtastærðina. Eftirfarandi niðurstöður samsvara meðferðarþýðinu sem fékk ráðlagða skammtinn 0,05 mg/kg/dag.

Meðferð með næringu í æð algjörlega hætt

Þrjú (3) börn í hópnum sem fékk 0,05 mg/kg náðu viðbótarendapunktinum sem var að þurfa ekki á stuðningsmeðferð með næringu í æð að halda í 24. viku.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda náðu 18 þátttakendur (69,2%) í hópnum sem fékk 0,05 mg/kg/dag, aðalendapunktinum sem var $\geq 20\%$ minnkun á rúmmáli næringar eða vökvagjafar í æð í lok meðferðar, samanborið við grunnigildi. Í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð náði 1 þátttakandi (11,1%) þessum endapunkti.

Meðalbreytingin á rúmmáli næringar í æð frá grunnigildum fram í 24. viku samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda var -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dag, sem samsvarar -41,57% ($\pm 28,90$).

Meðalbreytingin í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dag (sem samsvarar -10,21% [$\pm 13,59$]).

Stytting á innrennslistíma

Hjá hópnum sem fékk 0,05 mg/kg/dag var innrennslistími styttri í 24. viku sem nam -3,03 ($\pm 3,84$) klst./dag, sem samsvarar breytingu í prósentum um -26,09% ($\pm 36,14$). Breytingin frá grunnigildum hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var -0,21 ($\pm 0,69$) klst./dag (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda var meðalfækkun frá grunnigildum í viku 24 á fjölda daga í viku þar sem næring var gefin í æð -1,34 ($\pm 2,24$) dagar/viku, sem samsvarar fækkun í prósentum um -21,33% ($\pm 34,09$). Hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var engin fækkun á fjölda daga á viku þar sem vökví eða næring var gefin í æð.

Fullorðnir

Tedúglútíð var rannsakað hjá 17 sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem var raðað í fimm meðferðarhópa sem fengu skammtana 0,03, 0,10 eða 0,15 mg/kg af tedúglútíði einu sinni á dag

eða 0,05 eða 0,075 mg/kg tvisvar á dag í 21 dags opinni, fjölsetra rannsókn til að bera saman mismunandi skammta. Meðferð jók frásog vökva úr meltingarvegi um u.þ.b. 750-1000 ml/dag og bætti jafnframt frásog meginnáringarefna og salta, hún minnkaði vökva í stóma eða hægðum og útskilnað meginnáringarefna; og hún eflði mikilvæga aðlögun á uppbyggingu og starfsemi slímhúðar í þörmum. Aðlögun á uppbyggingu var skammvinn í eðli sínu og færðist í sama horf og við upphaf meðferðar innan þriggja vikna eftir að meðferð var hætt.

Í 3. stigs, tvíblindu lykilrannsókninni með samanburði við lyfleysu á sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem þurftu næringu í æð var 43 sjúklingum slembiraðað til að fá 0,05 mg/kg/dag af tedúglútíði og 43 sjúklingum til að fá lyfleysu í allt að 24 vikur.

Tölfræðilega marktækur mismunur var á hlutfalli þátttakenda á meðferð með tedúglútíði sem náðu 20% til 100% minnkun á næringu í æð eftir 20 og 24 vikur samanborið við þá sem fengu lyfleysu (27 af 43 þátttakendum, 62,8%, samanborið við 13 af 43 sjúklingum, 30,2%, $p=0,002$). Meðferð með tedúglútíði leiddi til 4,4 l/viku lækkunar á næringarþörf í æð (frá upphafsgildinu 12,9 lítrum fyrir meðferð) samanborið við 2,3 l/viku (frá upphafsgildinu 13,2 lítrum fyrir meðferð) við notkun lyfleysu eftir 24 vikur. Tuttugu og einn (21) sjúklingur sem fékk meðferð með tedúglútíði (48,8%) samanborið við 9 sem fengu lyfleysu (20,9%) náði minnst eins dags minnkun á næringargjöf í æð ($p=0,008$).

Níutíu og sjö prósent (97%) sjúklinga (37 af 39 sjúklingum á meðferð með tedúglútíði) sem luku samanburðarrannsókninni við lyfleysu skráðu sig í langtíma framhaldsrannsókn þar sem allir sjúklingarnir fengu 0,05 mg/kg af Revestive á dag í allt að 2 ár til viðbótar. Alls tóku 88 sjúklingar þátt í þessari framhaldsrannsókn, þar af 39 sem höfðu fengið meðferð með lyfleysu og 12 sem voru skráðir, en ekki slembiraðað, í fyrri rannsókninni; 65 af 88 sjúklingum luku framhaldsrannsókninni. Áfram voru merki um aukna svörun við meðferð í allt að 2,5 ár í öllum hópum sem voru útsettir fyrir tedúglútíði hvað varðar minnkun næringargjafar í æð, að fá fleiri daga í viku án næringar í æð og ná að venja sig af því að fá næringu í æð.

Þrjátíu (30) af 43 sjúklingum, sem fengu meðferð með tedúglútíði í lykilrannsókn og sem tóku þátt í framhaldsrannsókn, luku alls 30 mánaða meðferð. Af þessum náðu 28 sjúklingar (93%) að minnka næringu í æð um 20% eða meira. Af þeim sem svöruðu meðferð í lykilrannsókninni og sem luku framhaldsrannsókninni, viðhéldu 21 af 22 (96%) svörun við tedúglútíði eftir 2 viðbótarár af stöðugri meðferð.

Meðalminnkun næringar í æð ($n=30$) var 7,55 l/viku (65,6% minnkun frá upphafsgildi). Tíu (10) sjúklingar vöndust af því að fá næringu í æð í meðferð með tedúglútíði í 30 mánuði. Sjúklingum var haldið á tedúglútíði jafnvel þótt ekki væri lengur þörf á næringu í æð. Þessir 10 sjúklingar höfðu þurft næringu í æð í 1,2 til 15,5 ár og fyrir meðferðina með tedúglútíði höfðu þeir þurft á milli 3,5 l/viku og 13,4 l/viku af næringu í æð. Í lok rannsóknar náðu 21 (70%), 18 (60%) og 18 (60%) af þeim 30 sem luku henni, að minnka næringu í æð um 1, 2 eða 3 daga í viku, upptalið í sömu röð.

Af 39 lyfleysusjúklingum luku 29 meðferð í 24 mánuði með tedúglútíði. Meðalminnkun næringar í æð var 3,11 l/viku (28,3% viðbótarminnkun). Sextán (16, 55,2%) af þeim 29 sem luku rannsókninni náðu að minnka næringu í æð um 20% eða meira. Í lok rannsóknar náðu 14 (48,3%), 7 (24,1%) og 5 (17,2%) sjúklingar að minnka næringu í æð um 1, 2 eða 3 daga á viku, upptalið í sömu röð. Tveir (2) sjúklingar vöndust af næringu í æð við að vera á tedúglútíði.

Af 12 sjúklingum sem ekki var slembiraðað í lykilrannsókn, luku 6 við 24 mánaða meðferð með tedúglútíði. Meðalminnkun næringar í æð var 4,0 l/viku (39,4% minnkun frá upphafsgildi – byrjun framhaldsrannsóknar) og 4 af þeim 6 sem luku rannsókninni (66,7%) náðu að minnka næringu í æð um 20% eða meira. Í lok rannsóknar náðu 3 (50%), 2 (33%) og 2 (33%) að minnka næringu í æð minnkun um 1, 2 eða 3 daga á viku í næringu í æð í sömu röð. Einn sjúklingur vandist af næringu í æð á meðan hann var á tedúglútíði.

Í annarri 3. stigs, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu á sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem þurftu næringu í æð fengu sjúklingarnir tedúglútíð í skammtinum 0,05 mg/kg/dag ($n=35$) eða 0,10 mg/kg/dag ($n=32$) eða lyfleysu ($n=16$) í allt að 24 vikur.

Frumgreining á verkun í rannsókninni sýndi engan tölfræðilega marktækan mismun milli hópsins sem fékk 0,10 mg/kg/dag af tedúglúttíði og lyfleysuhópsins, en hins vegar var tölfræðilega marktækur mismunur á hlutfalli sjúklinga sem fengu ráðlagðan 0,05 mg/kg/dag skammt af tedúglúttíði og náðu minnst 20% minnkun á næringu í æð eftir 20 og 24 vikur samanborið við lyfleysu (46% samanborið við 6,3%, $p < 0,01$). Meðferð með tedúglúttíði leiddi til 2,5 l/viku minnkunar á næringarþörf í æð (frá upphafsgildinu 9,6 lítrum fyrir meðferð) samanborið við 0,9 l/viku (frá upphafsgildinu 10,7 lítrum fyrir meðferð) við notkun lyfleysu eftir 24 vikur.

Meðferð með tedúglúttíði jók yfirborð frásogsþekjunnar með því að valda marktækri hækkun á þarmatötum í smápörmum.

Sextíu og fimm (65) sjúklingar skráðu sig í eftirfylgnirannsókn á stuttþarmaheilkenni í allt að 28 meðferðarvikur til viðbótar. Allt framhaldstímabilið héldu sjúklingar á tedúglúttíði áfram að nota skammtinn sem þeim hafði áður verið úthlutað en sjúklingum sem höfðu notað lyfleysu var slembiraðað í virka meðferð, annaðhvort 0,05 eða 0,10 mg/kg/dag.

Af sjúklingunum sem náðu minnst 20% minnkun á næringu í æð eftir 20 og 24 vikur í upphaflegu rannsókninni viðhéldu 75% þeirri svörun eftir allt að 1 árs samfellda meðferð með tedúglúttíði.

Meðalminnkun á vikurúmmáli næringar í æð var 4,9 l/viku (52% lækkun frá upphafsgildi) eftir eitt ár af samfelldri meðferð með tedúglúttíði.

Tveir (2) sjúklingar sem fengu ráðlagðan skammt af tedúglúttíði vöndust alveg af því að nota næringu í æð eftir 24 vikur. Í eftirfylgnirannsókninni tókst að venja einn sjúkling til viðbótar af næringu í æð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Revestive hjá einum eða fleiri undirhópum barna við stuttþarmaheilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Tedúglúttíð frásogaðist hratt frá stungustöðum undir húð og hámarksþéttni í plasma náðist u.þ.b. 3-5 klst eftir gjöf í öllum skammtastærðum. Heildaraðgengi tedúglúttíðs sem gefið er undir húð er mikið (88%). Ekki varð vart við neina uppsöfnun á tedúglúttíði eftir endurtekna gjöf undir húð.

Dreifing

Eftir gjöf undir húð er dreifingarrúmmál tedúglúttíðs 26 lítrar hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni.

Umbrot

Umbrot tedúglúttíðs eru ekki fyllilega þekkt. Þar sem tedúglúttíð er peptíð er líklegt að umbrot þess séu í meginatriðum svipuð og hjá peptíðum.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími tedúglúttíðs er u.þ.b. 2 klukkustundir. Eftir gjöf í bláæð var úthreinsun tedúglúttíðs úr plasma u.þ.b. 127 ml/klst./kg sem samsvarar gaukulsíunarhraða. Brotthvarf í nýrum staðfestist í rannsókn á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki varð vart við neina uppsöfnun á tedúglúttíði eftir endurtekna gjöf undir húð.

Línulegt samband við skammt

Hraði og umfang frásogs tedúglúttíðs er í réttu hlutfalli við skammt, bæði eftir stakan skammt og endurtekna skammta undir húð allt upp í 20 mg.

Lyfjahvörf hjá undirhópum

Börn

Eftir gjöf undir húð sýndu lyfjahvarfalíkön fyrir hópa svipaða hámarksþéttni (C_{max}) tedúglútíðs, sem veldur verkunaráhrifum, hjá öllum aldurshópum (4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur til 17 ára) byggt á lyfjahvarfasýnum sem var safnað hjá þýðinu eftir daglegan 0,05 mg/kg skammt undir húð. Hinsvegar var útsetning (AUC) minni og helmingunartími styttri hjá börnum á aldrinum 4 mánaða til 17 ára samanborið við fullorðna. Lyfjahvörf tedúglútíðs hjá þessum börnum, metin samkvæmt úthreinsun og dreifingarrúmmáli, voru önnur en þau sem sáust hjá fullorðnum eftir að leiðrétt var fyrir líkamsþyngd. Nánar tiltekið minnkaði úthreinsun með aldri frá 4 mánaða aldri fram á fullorðinsár. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Kyn

Í klínískum rannsóknum varð ekki vart við neinn kynjamismun sem máli skiptir í klínísku tilliti.

Aldraðir

Í 1. stigs rannsókn fannst enginn mismunur á lyfjahvörfum tedúglútíðs milli heilbrigðra einstaklinga yngri en 65 ára samanborið við eldri en 65 ára. Reynsla hjá einstaklingum 75 ára og eldri er takmörkuð.

Skert lifrarstarfsemi

Í 1. stigs rannsókn voru rannsökuð áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tedúglútíðs eftir gjöf 20 mg af tedúglútíði undir húð. Hámark og heildarumfang útsetningar fyrir tedúglútíði eftir staka 20 mg skammta undir húð var minna (sem nemur 10-15%) hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi en hjá þöruðum samanburðarhópi heilbrigðra einstaklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Í 1. stigs rannsókn voru rannsökuð áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tedúglútíðs eftir gjöf 10 mg af tedúglútíði undir húð. Með vaxandi skerðingu á nýrnastarfsemi, allt upp í og að meðtöldum nýrnasjúkdómi á lokastigi, hækkðu meginbreytur lyfjahvarfa tedúglútíðs þannig að gildi AUC_{inf} varð allt að 2,6-falt hærra og gildi C_{max} allt að 2,1-falt hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ofvöxtur í gallblöðru, gallrásum lifrar og brisgöngum sáust í rannsóknum á hálflangvinnum og langvinnum eiturverkunum. Þessar niðurstöður tengdust hugsanlega þeim áhrifum sem ætlast er til af tedúglútíði sem lyfi og gátu í mismiklum mæli gengið til baka á því 8-13 vikna tímabili sem gefið var til að jafna sig eftir langvinna gjöf.

Viðbrögð á stungustað

Í forklínískum rannsóknum varð vart við mikla bólguhnúða sem tengdust stungustöðunum.

Krabbameinsvaldandi /stökkbreytandi áhrif

Tedúglútíð reyndist neikvætt þegar það var prófað í staðlaðri prófaröð fyrir eiturverkunum á erfðaeefni.

Meðal meðferðartengdra góðkynja æxla í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum voru æxli í þekjuvef gallrásar hjá karldýrum þegar skömmtun tedúglútíðs í plasma var u.þ.b. 32 og 155 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem gefinn er ráðlagður dagskammtur (nýgengi 1 af 44 í fyrria tilvikinu og 4 af 48 í því síðara). Kirtilæxli í slímhúð ásgarnar (jejunum) sáust hjá 1 af 50 karldýrum og 5 af 50 karldýrum þegar skömmtun tedúglútíðs í plasma var u.þ.b. 10 og 155 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem gefinn er ráðlagður dagskammtur. Þar að auki sást kirtilkrabbamein í ásgörn hjá karlkyns rottu sem gefinn var lægsti prófunarskammtur (skömmtun í plasma hjá dýrinu var u.þ.b. tíuföld miðað við menn).

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Rannsóknir til að meta eiturverkanir tedúglútíðs á æxlun og þroska hafa verið framkvæmdar hjá rottum og kaninum með skömmtum sem námu 0, 2, 10 og 50 mg/kg/dag undir húð. Tedúglútíð hafði ekki í för með sér áhrif á breytur sem tengjast æxlunargetu, meðgöngu eða þroska sem mældar voru í rannsóknum á frjósemi, fósturvísis- og fósturþroska og þroska fyrir og eftir got. Upplýsingar um lyfjahlvörf sýndu að útsetning fyrir tedúglútíði hjá kaninum á fósturskeiði og rottuungum á spena var afar lítil.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

L-histidín.

Mannitól.

Natríumfosfat einhýdrat.

Tvínatríumfosfat heptahýdrat.

Leysir

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglös

4 ár.

Blandað lyf

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við allt að 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði verður að nota lyfið strax, nema aðferð við blöndun útiloki hættu á örverumengun.

Sé lyfið ekki notað strax er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Duft

3 ml hettuglas (gler) með gúmmítappa (brómóbútýl) sem inniheldur 1,25 mg af tedúglútíði.

Leysir

Áfyllt sprauta (gler) með bullum (brómóbútýl) sem inniheldur 0,5 ml af leysi.

Pakkingastærð með 28 hettuglösum af dufti og 28 áfylltum sprautum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ákvörðun um fjölda hettuglasa sem nota þarf til að gefa einn skammt verður að byggja á þyngd hvers sjúklings fyrir sig og ráðlögðum skammti sem nemur 0,05 mg/kg/dag. Í hverri heimsókn ber læknum að vigta sjúklinginn, ákvarða dagskammtinn sem gefa á fram að næstu heimsókn og upplýsa sjúklinginn um niðurstöðuna.

Töflu yfir inndælingarrúmmál samkvæmt ráðlögðum skammti miðað við líkamsþyngd, fyrir börn, er að finna í kafla 4.2.

Setja verður saman áfylltu sprautuna og blöndunarnál.

Síðan verður að leysa upp duftið í hettuglasinu með því að bæta út í það öllum leysinum úr áfylltu sprautunni.

Ekki á að hrista hettuglasið, en hins vegar má rúlla því milli lófanna og snúa því einu sinni varlega á hvolf. Þegar tær og litlaus lausn hefur myndast í hettuglasinu á að draga lausnina upp í 1 ml inndælingarsprautu (eða 0,5 ml eða minni inndælingarsprautu til notkunar fyrir börn) með mælikvarða sem sýnir 0,02 ml bil eða minna (fylgir ekki í pakkanum).

Ef nota þarf tvö hettuglös verður að endurtaka sama verklag fyrir seinna hettuglasið og draga viðbótarlausnina upp í inndælingarsprautuna sem inniheldur lausnina úr fyrra hettuglasinu. Dæla verður úr sprautunni og farga öllu rúmmáli sem er umfram ávísaðan skammt í ml.

Dæla verður lausninni undir húð í hreinsað svæði á kviði eða, ef það er ekki unnt, á læri (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf) með því að nota fína nál til inndælingar undir húð sem hentar fyrir börn.

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Revestive er að finna í fylgiseðlinum.

Ekki má nota lausnina ef hún er skýjuð eða inniheldur agnir.

Einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Farga á öllum nálum og sprautum í förgunaríláti fyrir oddhvassa hluti.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/787/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. ágúst 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Revestive 5 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 5 mg af tedúglútíði* sem duft.

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg af tedúglútíði í 0,5 ml af lausn, sem samsvarar 10 mg/ml styrkleika.

*Glúkagonlík peptíð-2 (GLP-2) hliðstæða sem framleidd er í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt og leysirinn er tær og litlaus.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Revestive er ætlað til meðferðar fyrir sjúklinga 4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur og eldri sem eru með stuttþarmaheilkenni (Short Bowel Syndrome (SBS)). Sjúklingar eiga að vera komnir í stöðugt ástand eftir að þarmarnir hafa fengið tíma til að aðlaga sig eftir skurðaðgerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð ber að hefja undir yfirumsjón heilbrigðisfagfólks sem hefur reynslu af meðferð við stuttþarmaheilkenni.

Ekki á að hefja meðferð fyrr en raunhæft er að gera ráð fyrir að sjúklingur sé stöðugur eftir tímabil aðlögunar í þörmum. Koma þarf stuðningi með vökvagjöf og næringu í æð í sem allra best og stöðugt horf áður en meðferð hefst.

Við klínískt mat skal lækni taka mið af þeim markmiðum og forgangsatriðum sem stefnt er að hjá viðkomandi sjúklingi. Hætta skal meðferð ef almennt ástand sjúklings batnar ekki. Hjá öllum sjúklingum ber að fylgjast náið með verkun og öryggi jafnt og þétt í samræmi við klínískar viðmiðunarreglur um meðferð.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Revestive er 0,05 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á dag. Rúmmál stungulyfs miðað við líkamsþyngd er gefið upp í töflu 1 hér á eftir. Vegna þess hve misleitur hópur er haldinn stuttþarmaheilkenni gæti komið til greina að lækka dagskammtinn stig af stigi undir vandlegu eftirliti

hjá sumum sjúklingum til að meðferðin þolist sem best. Ef gleymist að nota skammt á að dæla honum inn eins fljótt og auðið er samdægurs.

Meta skal áhrif meðferðar eftir 6 mánuði. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum hafa sýnt fram á að sumir sjúklingar gætu þurft lengri tíma til að bregðast við meðferð (þ.e. þeir sem enn eru með tengdan ristil (colon-in-continuity) eða fjarlæga/endastæða dausgörn). Ef engum ávinningi hefur verið náð eftir 12 mánuði, skal endurskoða þörfina á áframhaldandi meðferð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram hjá sjúklingum sem hafa vanið sig af næringargjöf utan meltingarveggar.

Tafla 1

Líkamsþyngd	5 mg styrkleiki Rúmmál til inndælingar
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Börn (≥ 1 árs)

Meðferð ber að hefja undir yfirumsjón heilbrigðisfagfólks sem hefur reynslu af meðferð við stuttþarmaheilkenni hjá börnum.

Ráðlagður skammtur af Revestive hjá börnum og unglingum (á aldrinum 1 árs til 17 ára) er sá sami og fyrir fullorðna (0,05 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á dag). Rúmmál stungulyfs miðað við líkamsþyngd þegar notað er hettuglas með 5 mg styrkleika er gefið upp í töflu 2 hér á eftir. Hettuglas með 1,25 mg styrkleika er einnig fánlegt til notkunar hjá börnum (sjúklingum með líkamsþyngd <20 kg).

Ef gleymist að nota skammt á að dæla honum inn eins fljótt og auðið er samdægurs. Mælt er með 6 mánaða meðferðartímabili og meta skal áhrif meðferðar að því loknu. Fyrir börn yngri en 2 ára skal áhrif meðferðar metin eftir 12 vikur. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn eftir 6 mánuði (Sjá kafla 5.1).

Tafla 2

Líkamsþyngd	5 mg styrkleiki Rúmmál til inndælingar
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Sjá töflu 1 í kaflanum um „fullorðna“.

Börn (á aldrinum 4 mánaða til yngri en 12 mánaða)

Nota skal Revestive 1,25 mg hettuglasið fyrir börn á aldrinum 4 mánaða til yngri en 12 mánaða. Sjá nánari upplýsingar um skömmtun í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Revestive 1,25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn fyrir fullorðna eða börn með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Fyrir fullorðna og börn með miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 50 ml/mín) og nýrnasjúkdóm á lokastigi ber að minnka dagskammtinn um 50% (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi miðað við rannsókn sem gerð var á einstaklingum á B-stigi skv. Child-Pugh skala. Revestive hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn (<4 mánaða)

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur.

Lyfjagjöf

Gefa á blandaða lausnina með inndælingu undir húð einu sinni á dag og skipta á milli svæða með því að velja einn af fjórðungum kviðar í hvert sinn. Ef inndæling í kvið er vandkvæðum bundin vegna sársauka, örmyndunar eða herslismyndunar í vef er einnig heimilt að nota lærið. Ekki má gefa Revestive í bláæð (i.v.) eða vöðva (i.m.).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða snefilleifum af tetracyklíni.

Virkur illkynja sjúkdómur eða grunur um hann.

Sjúklingar með sögu um illkynja sjúkdóm í meltingarvegi, þ.m.t. lifur og gallkerfi og brisi, innan síðustu fimm ára.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eindregið er mælt með því að nafn og lotunúmer lyfsins sé skráð í hvert skipti sem Revestive er gefið sjúklingi til að halda megi tengslum milli sjúklingsins og lotunúmers lyfsins.

Fullorðnir

Ristil- og endaparmssepar

Framkvæma þarf ristilspeglun og fjarlægja í leiðinni sepa við upphaf meðferðar með Revestive. Mælt er með árlegri eftirfylgni með ristilspeglun (eða myndatöku) fyrstu tvö árin í Revestive-meðferð. Í kjölfarið er mælt með ristilspeglunum á minnst fimm ára fresti. Meta ber einstaklingsbundið hvort tíðara eftirlit er nauðsynlegt á grundvelli sérkenna sjúklingsins (t.d. aldurs eða undirliggjandi sjúkdóms). Sjá einnig kafla 5.1. Ef sepi finnst er mælt með að sinna eftirfylgni samkvæmt núgildandi leiðbeiningum um sepameðferð. Ef vart verður við illkynja sjúkdóm verður að hætta meðferð með Revestive (sjá kafla 4.3).

Æxlismyndun í meltingarfærum, þ.m.t. lifur og gallrás

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum fundust góðkynja æxli í smáþörmum og gallrásum utan lifrar. Þessar niðurstöður staðfestust ekki í klínískum rannsóknum sem stóðu lengur en eitt ár. Ef æxli finnst ber að fjarlægja það. Ef vart verður við illkynja sjúkdóm verður að hætta meðferð með Revestive (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Gallblaðra og gallrásir

Tilkynningar hafa borist um gallblöðrubólgu, gallrásarbólgu og gallsteina í klínískum rannsóknum. Ef vart verður við einkenni sem tengjast gallblöðru eða gallrásum skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Sjúkdómar í brisi

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um aukaverkanir í brisi, t.d. langvinna og bráða brisbólgu, þröng í brisgangi, sýkingu í brisi og hækkaðan amýlasa og lípasa í blóði. Ef vart verður við aukaverkanir í brisi skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Eftirlit með smáþörmum, gallblöðru og gallrásum og brisi

Hafa verður sjúklinga með stuttþarmaheilkenni undir nánu eftirliti í samræmi við klínískar leiðbeiningar um meðferð. Í því felst venjulega að fylgjast með starfsemi smáþarmanna, gallblöðru og gallrásum og brisi og að beita, ef þurfa þykir, viðbótarrannsóknum á rannsóknarstofu og viðeigandi myndgreiningu.

Garnateppa

Tilkynningar hafa borist um garnateppu í klínískum rannsóknum. Ef garnateppa endurtekur sig skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Óhófleg vökvasöfnun og saltjafnvægi

Til að koma í veg fyrir óhóflega vökvasöfnun eða ofþornun er nauðsynlegt að aðlaga varlega vökvagjöf í æð hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Revestive. Meta skal saltjafnvægi og vökvaástand sjúklings allan tímann sem á meðferðinni standur, einkum meðan á fyrstu meðferðarsvörum standur og þegar meðferð með Revestive er hætt.

Óhófleg vökvasöfnun:

Vart hefur orðið við óhóflega vökvasöfnun í klínískum rannsóknum. Óhófleg vökvasöfnun kom oftast fram á fyrstu 4 vikum meðferðar og minnkaði með tímanum.

Þar sem frásög vökva eykst ber að fylgjast með hvort vökvasöfnun verði óhófleg hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma, t.d. skerta hjartastarfsemi og háþrýsting, einkum í upphafi meðferðar. Ráðleggja á sjúklingum að hafa samband við lækinn ef vart verður við skyndilega hækkun á líkamsþyngd, þrota í andliti, þrota á ökkulum og/eða mæði. Yfirleitt er unnt að fyrirbyggja óhóflega vökvasöfnun með því að meta á viðeigandi hátt og í tæka tíð þörf á næringu í æð. Framkvæma ber slíkt mat með styttra millibili á fyrstu mánuðum meðferðar.

Vart hefur orðið við hjartabilun í klínískum rannsóknum. Ef vart verður við marktæka versnun á sjúkdómi í hjarta- eða æðakerfi skal endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð með Revestive.

Ofþornun:

Sjúklingar með stuttþarmaheilkenni eru útsettir fyrir ofþornun sem getur leitt til bráðrar nýrnabilunar. Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Revestive skal draga varlega úr vökvagjöf í æð og ekki hætta henni skyndilega. Meta skal vökvaástand sjúklingsins eftir að dregið hefur verið úr vökvagjöf í æð og aðlaga vökvagjöf í samræmi við það, eftir því sem þörf er á.

Samtímis lyfjagjöf

Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem fá samtímis önnur lyf til inntöku, sem krefjast skammtastillingar eða einkennast af þröngum lækningalegum gildum, vegna þess að frásög gæti hugsanlega aukist (sjá kafla 4.5).

Sérstakar klínískar aðstæður

Revestive hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega samhliða sjúkdóma sem ekki hefur tekist að hafa hemil á með meðferð (t.d. hjarta- og æðasjúkdóma, öndunarfarasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, smitsjúkdóma, innkirtlasjúkdóma, lifrarsjúkdóma eða sjúkdóma í miðtaugakerfi) eða hjá sjúklingum sem hafa fengið illkynja sjúkdóma á síðustu fimm árum (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við ávísun Revestive.

Skert lifrarstarfsemi

Revestive hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Upplýsingar um notkun hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi benda ekki til að takmarka þurfi notkunina.

Stöðvun meðferðar

Vegna hættu á vessaþurrð þarf að hafa nána umsjón þegar meðferð með Revestive er hætt.

Börn

Sjá einnig almennar varúðarráðstafanir fyrir fullorðna í þessum kafla.

Ristil- og endaparmssepar/Æxlismyndun

Áður en meðferð með Revestive er hafin skal rannsaka hvort dulið blóð sé í hægðum hjá öllum börnum og unglingum. Ef blóð er í hægðum af óþekktum orsökum þarf að framkvæma ristilspeglun/bugaristilsspeglun. Eftir það skal rannsaka árlega hvort dulið blóð sé í hægðum hjá börnum og unglingum á meðan þau eru á meðferð með Revestive.

Mælt er með ristilspeglun/bugaristilsspeglun fyrir öll börn og unglinga eftir eitt ár á meðferð, á 5 ára fresti meðan þau eru á áframhaldandi meðferð með Revestive og ef þau fá nýja eða óútskýrða blæðingu í meltingarveg.

Hjálparefni

Revestive inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Gæta þarf varúðar þegar Revestive er gefið einstaklingum með þekkt ofnæmi fyrir tetracyklíni (sjá kafla 4.3).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum. Rannsókn *in vitro* bendir til að tedúglútíð hafi ekki hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensím sem sjá um umbrot lyfja. Miðað við lyfhrif tedúglútíðs eru möguleikar á auknu frásogi lyfja sem eru notuð samtímis (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Revestive á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Revestive á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tedúglútíð skilst út í brjóstamjólk. Hjá rottum var meðalþéttni tedúglútíðs í mjólk innan við 3% af plasmaþéttni hjá móður eftir stakan 25 mg/kg stungulyfsskammt undir húð. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Til öryggis ætti að forðast notkun Revestive meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tedúglútíðs á frjósemi hjá mönnum. Upplýsingar um dýr benda ekki til neinnar skerðingar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Revestive hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hafa borist tilkynningar um yfirlið í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Slíkar aukaverkanir gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Aukaverkanir eru skráðar úr 2 klínískum samanburðarrannsóknum á tedúglútíði og lyfleysu hjá 109 sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem fengu skammta sem námu 0,05 mg/kg/dag og 0,10 mg/kg/dag í allt að 24 vikur. Hjá u.þ.b. 52% sjúklinga sem fengu meðferð með tedúglútíði varð vart við aukaverkanir (samanborið við 36% sjúklinga sem fengu lyfleysu). Í tilkynningum voru eftirfarandi aukaverkanir algengastar: kviðverkir og uppþemba (45%), sýkingar í öndunarvegi (28%) (þ.m.t. nefkoksþólga, influensa, sýking í efri öndunarvegi og sýking í neðri öndunarvegi), ógleði (26%), viðbrögð á stungustað (26%), höfuðverkur (16%) og uppköst (14%). Hjá um það bil 38% af meðhöndluðum stómasjúklingum varð vart við stómatengda fylgikvilla í meltingarfærum. Í meirihluta tilvika voru þessar aukaverkanir vægar eða miðlungsmiklar.

Engin ný viðvörunarmerki varðandi öryggi hafa komið fram hjá sjúklingum sem útsettir voru fyrir 0,05 mg/kg/dag af tedúglútíði í allt að 30 mánuði í langtíma opinni framhaldsrannsókn.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Þær aukaverkanir sem fram komu eftir markaðssetningu lyfsins eru *skáletraðar*.

Tíðni	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Flokkun eftir líffærum				
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í öndunarvegi*	<i>Inflúensulík veikindi</i>		
Ónæmiskerfi				<i>Ofnæmi</i>
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst Óhófleg vökvasöfnun		
Geðræn vandamál		Kvíði Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Hjarta		Hjartabilun		
Æðar			Yfirlið	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti Mæði		
Meltingarfæri	Uppþemba Kviðverkur Ógleði Uppköst	Ristil- og endaþarmssepar Þrengsli í ristli Vindgangur Garnateppa Þrengsli í brisgangi Brisbólga [†] Þrengsli í smáþörmum	Skeifugarnarsepar	<i>Magasepar</i>
Lifur og gall		Gallblöðrubólga Bráð gallblöðrubólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað [‡]	Bjúgur á útlimum		<i>Vökvasöfnun</i>
Áverkar og eitranir	Stómatengdur fylgikvilli í meltingarfærum			

*Inniheldur eftirfarandi kjörhugtök: Nefkoxsbólga, inflúensa, sýking í efri öndunarvegi og sýking í neðri öndunarvegi.
[†]Inniheldur eftirfarandi kjörhugtök: Brisbólga, *bráð brisbólga* og langvarandi brisbólga.
[‡]Inniheldur eftirfarandi kjörhugtök: Margúll á stungustað, roðapöt á stungustað, verkur á stungustað, bólga á stungustað og blæðing á stungustað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmingargeta

Í samræmi við þá ónæmingargetu sem getur einkennt lyf sem innihalda peptíð gæti gjöf Revestive hugsanlega hrint af stað mótefnamyndun. Miðað við samræmdar upplýsingar úr tveimur rannsóknum hjá fullorðnum með stuttþarmaheilkenni (6 mánaða slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu, sem fylgt var eftir með 24 mánaða opinni rannsókn), mynduðust mótefni gegn tedúglútíði hjá þátttakendum sem fengu 0,05 mg/kg af tedúglútíði undir húð einu sinni á dag hjá 3% (2/60) í mánuði 3, 17% (13/77) í mánuði 6, 24% (16/67) í mánuði 12, 33% (11/33) í mánuði 24 og 48% (14/29) í mánuði 30. Í 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem fengu tedúglútíð í ≥ 2 ár, mynduðu 28% sjúklinga mótefni gegn *E. coli* próteini (leifum hýsilfrumupróteins úr framleiðslunni). Mótefnamyndunin hefur hvorki haft í för með sér klínískt marktæk áhrif á öryggi, minnkaða verkun né breytt lyfjahlöndun Revestive.

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað komu fram hjá 26% sjúklinga með stuttþarmaheilkenni sem voru meðhöndlaðir með tedúglútíði, samanborið við 5% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Meðal viðbragðanna voru margúll á stungustað, roðapöt á stungustað, verkur á stungustað, þroti á stungustað og blæðing á stungustað (sjá

einnig kafla 5.3). Flestar aukaverkanirnar voru miðlungsalvarlegar og engin tilvik leiddu til þess að meðferð væri hætt.

CRP (C-reactive protein)

Hóflegra hækkana á CRP, um u.þ.b. 25 mg/l, hefur orðið vart á fyrstu sjö dögum meðferðar með tedúglútíði, en það lækkaði síðan stöðugt við áframhaldandi daglegar inndælingar. Eftir 24 vikna meðferð með tedúglútíði mældist lítilsháttar hækkun á CRP hjá sjúklingum almennt, um u.þ.b. 1,5 mg/l að meðaltali. Þessar breytingar höfðu hvorki í för með sér breytingar á öðrum mælibreytum frá rannsóknarstofu né tilkynningar um klínísk einkenni. Það var engin klínísk marktæk meðalaukning á CRP frá grunnildi eftir langtímameðferð með tedúglútíði í allt að 30 mánuði.

Börn

Í tveimur klínískum rannsóknum sem er lokið, voru 87 börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára) tekin inn í rannsóknina og þau útsett fyrir tedúglútíði í allt að 6 mánuði. Enginn þátttakandi hætti í rannsóknunum vegna aukaverkunar. Á heildina litið var öryggi notkunar tedúglútíðs (þar með talið gerð og tíðni aukaverkana sem og mótefnamyndun) hjá börnum og unglíngum (á aldrinum 1 árs til 17 ára) svipað og hjá fullorðnum.

Í þremur klínískum rannsóknum sem er lokið hjá börnum (á aldrinum 4 til <12 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur) voru öryggisupplýsingar sem hafa komið fram í þessum rannsóknum í samræmi við öryggisupplýsingar sem hafa komið fram í fyrri rannsóknum hjá börnum og engin ný öryggisvandamál komu fram.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtímaöryggi hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 4 mánaða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hámarksskammtur af tedúglútíði sem var rannsakaður meðan á klínískri þróun stóð var 86 mg/dag í 8 daga. Ekki varð vart við neinar óvæntar almennar aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

Ef ofskömmun á sér stað þarf heilbrigðisfagfólk að hafa vandlegt eftirlit með sjúklingnum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX08.

Verkunarháttur

Náttúrulegt glúkagonlíkt peptíð-2 (GLP-2) úr mönnum er peptíð sem seynt er af L-frumum í þörmum. Það er þekkt fyrir að auka blóðflæði í þörmum og portæð, hamla seytingu magasýru og draga úr þarmahreyfingum. Tedúglútíð er GLP-2 hliðstæða. Í nokkrum forklínískum rannsóknum hefur tedúglútíð reynst hjálpa slímhúðinni að vera starfi sínu vaxin með því að stuðla að viðgerðum og eðlilegum vexti í þörmum með hækkun á þarmatötum (villi) og dýpkun á þarmaholum (crypts).

Lyfhrif

Svipað og GLP-2 er tedúglútíð 33 amínósýrur að lengd, en amínósýrunni alaníni er skipt út fyrir glýsín í öðru sæti N-endans. Þessi skipti á einni amínósýru miðað við náttúrulegt GLP-2 skapar þol gegn niðurbroti fyrir tilstilli ensímsins dípeptidýl-peptíðasa-IV (DPP-IV) *in vivo* og leiðir þannig til lengri helmingunartíma. Tedúglútíð hækkar þarmatotur og dýpkar þarmaholur í þarmabekjunni.

Miðað við niðurstöður úr forklínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4 og 5.3) og ætlaðan verkunarhátt með vefaukandi áhrifum á þarmaslímhúðina virðist hætta aukast á æxlismyndun í smápörnum og/eða ristli. Með klínískum rannsóknum var hvorki unnt að útiloka né staðfesta þá auknu hættu. Vart varð við nokkur tilvik um góðkynja ristil- og endaparmssepa meðan á rannsóknum stóð en við samanburð reyndist tíðnin hins vegar ekki hærri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Til viðbótar við þörfina á að framkvæma ristilspeglun og fjarlægja í leiðinni sepa áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4) ber að meta í tilviki hvers sjúklings fyrir sig hvort þörf sé á að skipuleggja nánara eftirlit miðað við sérkenni sjúklingsins (t.d. aldur og undirliggjandi sjúkdóm, fyrri sepatilvik o.s.frv).

Verkun

Börn

Börn á aldrinum 4 mánaða til yngri en 12 mánaða

Gögn um verkun sem hér koma fram eru fengin úr 1 samanburðarrannsókn og 1 lykilrannsókn án samanburðar sem vörðu í 28 vikur og 2 framhaldsrannsóknum sem vörðu í allt að 9 meðferðarlotur (24 vikur í hverri lotu) af tedúglútíði. Í þessum rannsóknum tóku þátt ungbörn á aldrinum 4 mánaða til <12 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur: 10 ungbörn (2 ungbörn á aldrinum 4 til <6 mánaða, 8 á aldrinum 6 til <12 mánaða) í samanburðarrannsókninni (5 í tedúglútíð meðferðarhópnum og 5 í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð), 2 ungbörn í rannsókninni án samanburðar (bæði fengu meðferð). Í lykilrannsókninni með samanburði luku 6 af 10 ungbörnum rannsókninni og héldu áfram í framhaldsrannsókninni (5 fengu meðferð og 1 fékk ekki meðferð). Í lykilrannsókninni án samanburðar luku 2 ungbörn rannsókninni og héldu áfram í annarri framhaldsrannsókninni (bæði fengu meðferð). Ungbörnin í þessum rannsóknum fengu meðferð með tedúglútíð 0,05 mg/kg/dag. Þrátt fyrir takmarkaða stærð úrtaks í lykil- og framhaldsrannsóknunum, sást klínískt mikilvæg tölulega minnkuð þörf á næringu í æð.

Lykilrannsóknin með samanburði

Næringu í æð algjörlega hætt

Enginn þátttakandi náði því að þurfa ekki á stuðningsmeðferð með næringu í æð að halda, hvorki í lykil- né framhaldsrannsóknunum.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í lykilrannsókninni með samanburði voru 3 (60,0%) þátttakendur skráðir í tedúglútíð hópinn og 1 (20,0%) þátttakandi í hópinn sem fékk hefðbundna meðferð með a.m.k. 20% minnkun á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi (2 einstaklingar í hópnum sem fengu hefðbundna meðferð skiluðu ófullkomnum gögnum). Í hópnum sem fékk tedúglútíð var meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag (-24,8%). Í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag (-16,8%).

Fækkun hitaeininga í næringu í æð

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í lykilrannsókninni með samanburði var meðalbreyting í prósentum á neyslu hitaeininga með næringu í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-27,0 \pm 29,47\%$ hjá þátttakendum í hópnum sem fékk tedúglútíð og $-13,7 \pm 21,87\%$ hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Stytting á innrennslistíma

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í lykilrannsókninni með samanburði var breyting á innrennslistíma í lok meðferðar frá upphafsgildi $-3,1 \pm 3,31$ klst./dag ($-28,9\%$) og $-1,9 \pm 2,01$ dagar/viku ($-28,5\%$). Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var breyting á innrennslistíma í lok meðferðar frá upphafsgildi $-0,3 \pm 0,63$ klst./dag ($-1,9\%$) og engin breyting sást á dögum á viku af innrennslistíma næringar í æð.

Lykilrannsóknin án samanburðar

Meðferð með næringu í æð algjörlega hætt

Engin ungbörn náðu því að meðferð með næringu var algjörlega hætt.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Hjá þeim 2 ungbörnum sem tóku þátt í og luku rannsókninni sást $\geq 20\%$ minnkun á rúmmáli næringar í æð hjá 1 ungbarni meðan á tedúglúttíð meðferðinni stóð. Meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi var $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag ($-26,7\%$).

Fækkun hitaeyninga í næringu í æð

Hjá ungbörnum var meðalbreyting á neyslu hitaeyninga með næringu í æð í lok meðferðar frá upphafsgildi $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag ($-25,7\%$).

Stytting á innrennslistíma

Engin breyting var á daglegum fjölda klukkustunda notkunar næringar í æð hjá þessum 2 ungbörnum meðan á rannsókninni stóð.

Börn á aldrinum 1 til 17 ára

Gögn um verkun sem hér koma fram eru fengin úr 2 samanburðarrannsóknum hjá börnun sem vörðu í allt að 24 vikur. Í þessum rannsóknum voru 101 sjúklingur í eftirfarandi aldurshópum: 5 sjúklingar 1-2 ára, 56 sjúklingar 2 til <6 ára, 32 sjúklingar 6 til <12 ára, 7 sjúklingar 12 til <17 ára og 1 sjúklingur 17 til <18 ára. Þrátt fyrir takmarkaða sýnastærð, sem leyfir ekki mikinn tölfræðilegan samanburð, þá kom fram í öllum aldurshópum klínískt marktæk töluleg fækkun á þeim sem þurftu næringu í æð.

Tedúglúttíð var rannsakað í 12 vikna, opinni, klínískri rannsókn sem gerð var hjá 42 sjúklingum á aldrinum 1 árs til og með 14 ára sem höfðu stuttþarmaheilkenni og voru háðir næringu í æð. Markmið rannsóknarinnar var að meta öryggi, þol og verkun tedúglúttíðs samanborið við hefðbundna meðferð. Þrír (3) skammtar af tedúglúttíði, $0,0125$ mg/kg/dag ($n = 8$), $0,025$ mg/kg/dag ($n = 14$) og $0,05$ mg/kg/dag ($n = 15$), voru rannsakaðir í 12 vikur. Fimm (5) einstaklingar voru teknir inn í rannsóknarhóp sem fékk hefðbundna meðferð.

Næringu í æð algjörlega hætt

Þrjú einstaklinga (3/15, 20%) sem voru á ráðlagða skammtinum af tedúglúttíði hafði tekist að venja algjörlega af næringu í æð í 12. viku. Eftir 4 vikna útskolunartímabil voru tveir af þessum sjúklingum komnir aftur á stuðningsmeðferð með næringu í æð.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Meðalbreyting á rúmmáli næringar í æð frá upphafsgildi fram til 12. viku hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, samkvæmt upplýsingum um ávísanir læknis, var $-2,57 (\pm 3,56)$ l/viku, sem samsvarar $-39,11\% (\pm 40,79)$ meðalminnkun, samanborið við $0,43 (\pm 0,75)$ l/viku, sem samsvarar $7,38\% (\pm 12,76)$ aukningu í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í 16. viku (4 vikum eftir lok meðferðar) var minnkun á rúmmáli næringar í æð enn greinileg, en þó minni en sást í 12. viku þegar sjúklingarnir voru enn á tedúglúttíði (meðalminnkun var $-31,80\% (\pm 39,26)$ samanborið við $3,92\% (\pm 16,62)$ aukningu í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð).

Fækkun hitaeyninga í næringu í æð

Í 12. viku var $-35,11\% (\pm 53,04)$ meðalbreyting frá upphafsgildi á neyslu hitaeyninga með næringu í æð hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt upplýsingum um ávísanir læknis. Samsvarandi breyting hjá rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð var $4,31\% (\pm 5,36)$. Í

16. viku hélt neysla hitaeininga með næringu í æð áfram að minnka og var meðalbreyting í prósentum frá upphafsgildi -39,15% ($\pm 39,08$) samanborið við -0,87% ($\pm 9,25$) hjá rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Aukning á rúmmáli næringar um meltingarveg og fjölda hitaeininga um meltingarveg

Samkvæmt upplýsingum um ávísanir lyfsins var meðalprósentubreyting frá upphafsgildi fram til 12. viku á rúmmáli sem gefið var í meltingarveg í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla 25,82% ($\pm 41,59$), samanborið við 53,65% ($\pm 57,01$) í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Samsvarandi aukning á fjölda hitaeininga í næringu um meltingarveg var 58,80% ($\pm 64,20$), samanborið við 57,02% ($\pm 55,25$) í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Stytting á innrennslistíma

Meðalfækkun frá upphafsgildi í 12. viku á dögum/vikum með næringu í æð hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt upplýsingum um ávísanir lækna, var -1,36 ($\pm 2,37$) dagar/vikur sem samsvarar prósentufækkun um -24,49% ($\pm 42,46$). Hjá rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð var engin breyting frá upphafsgildi. Fjórir þátttakendur (26,7%) sem fengu ráðlagða skammtinn af tedúglútíði náðu að minnsta kosti þriggja daga minnkun á þörf fyrir næringu í æð.

Í 12. viku, samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda, var meðalprósentufækkun frá upphafsgildi 35,55% ($\pm 35,23$) klukkustundir á sólarhring sem samsvarar fækkun á klst./sólarhring af notkun næringar í æð um -4,18 ($\pm 4,08$), á meðan þátttakendur í rannsóknarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð sýndu lágmarksbreytingu á þessari breytu á sama tímapunkti.

Að auki var gerð 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn hjá 59 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára sem voru háð stuðningsmeðferð með næringu í æð. Markmiðið var að meta öryggi/þol, lyfjahvörf og verkun tedúglútíðs. Tvær skammtastærðir af tedúglútíði voru rannsakaðar: 0,025 mg/kg/dag ($n = 24$) og 0,05 mg/kg/dag ($n = 26$); 9 þátttakendur voru teknir inn í hópinn sem fékk hefðbundna meðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri í hópnum sem fengu sitt hvora skammtastærðina. Eftirfarandi niðurstöður samsvara meðferðarþýðinu sem fékk ráðlagða skammtinn 0,05 mg/kg/dag.

Meðferð með næringu í æð algjörlega hætt

Þrjú (3) börn í hópnum sem fékk 0,05 mg/kg náðu viðbótarendapunktinum sem var að þurfa ekki á stuðningsmeðferð með næringu í æð að halda í 24. viku.

Minnkun á rúmmáli næringar í æð

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda náðu 18 (69,2%) þátttakendur í hópnum sem fékk 0,05 mg/kg/dag, aðalendapunktinum sem var $\geq 20\%$ minnkun á rúmmáli næringar eða vökvagjafar í æð í lok meðferðar, samanborið við grunnildu. Í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð náði 1 þátttakandi (11,1%) þessum endapunkti.

Meðalbreytingin á rúmmáli næringar í æð frá grunnildum fram í 24. viku samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda var -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dag, sem samsvarar -41,57% ($\pm 28,90$). Meðalbreytingin í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dag (sem samsvarar -10,21% [$\pm 13,59$]).

Stytting á innrennslistíma

Hjá hópnum sem fékk 0,05 mg/kg/dag var innrennslistími styttri í 24. viku sem nam -3,03 ($\pm 3,84$) klst./dag, sem samsvarar breytingu í prósentum um -26,09% ($\pm 36,14$). Breytingin frá grunnildum hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var -0,21 ($\pm 0,69$) klst./dag (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Samkvæmt upplýsingum úr dagbókum þátttakenda var meðalfækkun frá grunnildum í viku 24 á fjölda daga í viku þar sem næring var gefin í æð -1,34 ($\pm 2,24$) dagar/viku, sem samsvarar fækkun í prósentum um -21,33% ($\pm 34,09$). Hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð var engin fækkun á fjölda daga á viku þar sem vökvu eða næring var gefin í æð.

Fullorðnir

Tedúglútið var rannsakað hjá 17 sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem var raðað í fimm meðferðarhópa sem fengu skammtana 0,03, 0,10 eða 0,15 mg/kg af tedúglútið einu sinni á dag eða 0,05 eða 0,075 mg/kg tvisvar á dag í 21 dags opinni, fjölsetra rannsókn til að bera saman mismunandi skammta. Meðferð jók frásog vökva úr meltingarvegi um u.þ.b. 750-1000 ml/dag og bætti jafnframt frásog meginningarefna og salta, hún minnkaði vökva í stóma eða hægðum og útskilnað meginningarefna; og hún efldi mikilvæga aðlögun á uppbyggingu og starfsemi slímhúðar í þörmum. Aðlögun á uppbyggingu var skammvinn í eðli sínu og færðist í sama horf og við upphaf meðferðar innan þriggja vikna eftir að meðferð var hætt.

Í 3. stigs, tvíblindu lykilrannsókninni með samanburði við lyfleysu á sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem þurftu næringu í æð var 43 sjúklingum slembiraðað til að fá 0,05 mg/kg/dag af tedúglútið og 43 sjúklingum til að fá lyfleysu í allt að 24 vikur.

Tölfræðilega marktækur mismunur var á hlutfalli þátttakenda á meðferð með tedúglútið Revestive sem náðu 20% til 100% minnkun á næringu í æð eftir 20 og 24 vikur samanborið við þá sem fengu lyfleysu (27 af 43 þátttakendum, 62,8%, samanborið við 13 af 43 sjúklingum, 30,2%, $p=0,002$). Meðferð með tedúglútið leiddi til 4,4 l/viku lækunar á næringarþörf í æð (frá upphafsgildinu 12,9 lítrum fyrir meðferð) samanborið við 2,3 l/viku (frá upphafsgildinu 13,2 lítrum fyrir meðferð) við notkun lyfleysu eftir 24 vikur. Tuttugu og einn (21) sjúklingur sem fékk meðferð með tedúglútið (48,8%) samanborið við 9 sem fengu lyfleysu (20,9%) náði minnst eins dags minnkun á næringargjöf í æð ($p=0,008$).

Níutíu og sjö prósent (97%) sjúklinga (37 af 39 sjúklingum á meðferð með tedúglútið) sem luku samanburðarrannsókninni við lyfleysu skráðu sig í langtíma framhaldsrannsókn þar sem allir sjúklingarnir fengu 0,05 mg/kg af Revestive á dag í allt að 2 ár til viðbótar. Alls tóku 88 sjúklingar þátt í þessari framhaldsrannsókn, þar af 39 sem höfðu fengið meðferð með lyfleysu og 12 sem voru skráðir, en ekki slembiraðað, í fyrri rannsókninni; 65 af 88 sjúklingum luku framhaldsrannsókninni. Áfram voru merki um aukna svörun við meðferð í allt að 2,5 ár í öllum hópum sem voru útsettir fyrir tedúglútið hvað varðar minnkun næringargjafar í æð, að fá fleiri daga í viku án næringar í æð og ná að venja sig af því að fá næringu í æð.

Þrjátíu (30) af 43 sjúklingum, sem fengu meðferð með tedúglútið í lykilrannsókn og sem tóku þátt í framhaldsrannsókn, luku alls 30 mánaða meðferð. Af þessum náðu 28 sjúklingar (93%) að minnka næringu í æð um 20% eða meira. Af þeim sem svöruðu meðferð í lykilrannsókninni og sem luku framhaldsrannsókninni, viðhéldu 21 af 22 (96%) svörun við tedúglútið eftir 2 viðbótarár af stöðugri meðferð.

Meðalminnkun næringar í æð ($n=30$) var 7,55 l/viku (65,6% minnkun frá upphafsgildi). Tíu (10) sjúklingar vöndust af því að fá næringu í æð í meðferð með tedúglútið í 30 mánuði. Sjúklingum var haldið á tedúglútið jafnvel þótt ekki væri lengur þörf á næringu í æð. Þessir 10 sjúklingar höfðu þurft næringu í æð í 1,2 til 15,5 ár og fyrir meðferðina með tedúglútið höfðu þeir þurft á milli 3,5 l/viku og 13,4 l/viku af næringu í æð. Í lok rannsóknar náðu 21 (70%), 18 (60%) og 18 (60%) af þeim 30 sem luku henni, að minnka næringu í æð um 1, 2 eða 3 daga í viku, upptalið í sömu röð.

Af 39 lyfleysusjúklingum luku 29 meðferð í 24 mánuði með tedúglútið. Meðalminnkun næringar í æð var 3,11 l/viku (28,3% viðbótarminnkun). Sextán (16, 55,2%) af þeim 29 sem luku rannsókninni náðu að minnka næringu í æð um 20% eða meira. Í lok rannsóknar náðu 14 (48,3%), 7 (24,1%) og 5 (17,2%) sjúklingar að minnka næringu í æð um 1, 2 eða 3 daga á viku, upptalið í sömu röð. Tveir (2) sjúklingar vöndust af næringu í æð við að vera á tedúglútið.

Af 12 sjúklingum sem ekki var slembiraðað í lykilrannsókn, luku 6 við 24 mánaða meðferð með tedúglútið. Meðalminnkun næringar í æð var 4,0 l/viku (39,4% minnkun frá upphafsgildi – byrjun framhaldsrannsóknar) og 4 af þeim 6 sem luku rannsókninni (66,7%) náðu að minnka næringu í æð um 20% eða meira. Í lok rannsóknar náðu 3 (50%), 2 (33%) og 2 (33%) að minnka næringu í æð minnkun um 1, 2 eða 3 daga á viku í næringu í æð í sömu röð. Einn sjúklingur vandist af næringu í æð á meðan hann var á tedúglútið.

Í annarri 3. stigs, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu á sjúklingum með stuttþarmaheilkenni sem þurftu næringu í æð fengu sjúklingarnir tedúglútíð í skammtinum 0,05 mg/kg/dag (n=35) eða 0,10 mg/kg/dag (n=32) eða lyfleysu (n=16) í allt að 24 vikur.

Frumgreining á verkun í rannsókninni sýndi engan tölfræðilega marktækan mismun milli hópsins sem fékk 0,10 mg/kg/dag af tedúglútíði og lyfleysuhópsins, en hins vegar var tölfræðilega marktækur mismunur á hlutfalli sjúklinga sem fengu ráðlagðan 0,05 mg/kg/dag skammt af tedúglútíði og náðu minnst 20% minnkun á næringu í æð eftir 20 og 24 vikur samanborið við lyfleysu (46% samanborið við 6,3%, $p < 0,01$). Meðferð með tedúglútíði leiddi til 2,5 l/viku minnkunar á næringarþörf í æð (frá upphafsgildinu 9,6 lítrum fyrir meðferð) samanborið við 0,9 l/viku (frá upphafsgildinu 10,7 lítrum fyrir meðferð) við notkun lyfleysu eftir 24 vikur.

Meðferð með tedúglútíði jók yfirborð frásogsþekjunnar með því að valda marktækri hækkun á þarmatötum í smáþörmum.

Sextíu og fimm (65) sjúklingar skráðu sig í eftirfylgnirannsókn á stuttþarmaheilkenni í allt að 28 meðferðarvikur til viðbótar. Allt framhaldstímabilið héldu sjúklingar á tedúglútíði áfram að nota skammtinn sem þeim hafði áður verið úthlutað en sjúklingum sem höfðu notað lyfleysu var slembiraðað í virka meðferð, annað hvort 0,05 eða 0,10 mg/kg/dag.

Af sjúklingunum sem náðu minnst 20% minnkun á næringu í æð eftir 20 og 24 vikur í upphaflegu rannsókninni viðhéldu 75% þeirri svörun eftir allt að 1 árs samfellda meðferð með tedúglútíði.

Meðalminnkun á vikurúmmáli næringar í æð var 4,9 l/viku (52% lækkun frá upphafsgildi) eftir eitt ár af samfelldri meðferð með tedúglútíði.

Tveir (2) sjúklingar sem fengu ráðlagðan skammt af tedúglútíði vöndust alveg af því að nota næringu í æð eftir 24 vikur. Í eftirfylgnirannsókninni tókst að venja einn sjúkling til viðbótar af næringu í æð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á Revestive hjá einum eða fleiri undirhópum barna við stuttþarmaheilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Tedúglútíð frásogaðist hratt frá stungustöðum undir húð og hámarksþéttni í plasma náðist u.þ.b. 3-5 klst eftir gjöf í öllum skammtastærðum. Heildaraðgengi tedúglútíðs sem gefið er undir húð er mikið (88%). Ekki varð vart við neina uppsöfnun á tedúglútíði eftir endurtekna gjöf undir húð.

Dreifing

Eftir gjöf undir húð er dreifingarrúmmál tedúglútíðs 26 lítrar hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni.

Umbrot

Umbrot tedúglútíðs eru ekki fyllilega þekkt. Þar sem tedúglútíð er peptíð er líklegt að umbrot þess séu í meginatriðum svipuð og hjá peptíðum.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími tedúglútíðs er u.þ.b. 2 klukkustundir. Eftir gjöf í bláæð var úthreinsun tedúglútíðs úr plasma u.þ.b. 127 ml/klst/kg sem samsvarar gaukulsíunarhraða. Brotthvarf í nýrum staðfestist í rannsókn á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki varð vart við neina uppsöfnun á tedúglútíði eftir endurtekna gjöf undir húð.

Línulegt samband við skammt

Hraði og umfang frásogs tedúglútíðs er í réttu hlutfalli við skammt, bæði eftir stakan skammt og endurtekna skammta undir húð allt upp í 20 mg.

Lyfjahlvörf hjá undirhópum

Börn

Eftir gjöf undir húð sýndu lyfjahlvarfalíkön fyrir hópa svipaða hámarksþéttni (C_{max}) tedúglútíðs, sem veldur verkunaráhrifum, hjá öllum aldurshópum (4 mánaða leiðrétt fyrir meðgöngualdur til 17 ára) byggt á lyfjahlvarfasýnum sem var safnað hjá þýðinu eftir daglegan 0,05 mg/kg skammt undir húð. Hinsvegar var útsetning (AUC) minni og helmingunartími styttri hjá börnum á aldrinum 4 mánaða til 17 ára samanborið við fullorðna. Lyfjahlvörf tedúglútíðs hjá þessum börnum, metin samkvæmt úthreinsun og dreifingarrúmmáli, voru önnur en þau sem sáust hjá fullorðnum eftir að leiðrétt var fyrir líkamsþyngd. Nánar tiltekið minnkaði úthreinsun með aldri frá 4 mánaða aldri fram á fullorðinsár. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Kyn

Í klínískum rannsóknum varð ekki vart við neinn kynjamismun sem máli skiptir í klínísku tilliti.

Aldraðir

Í 1. stigs rannsókn fannst enginn mismunur á lyfjahlvörfum tedúglútíðs milli heilbrigðra einstaklinga yngri en 65 ára samanborið við eldri en 65 ára. Reynsla hjá einstaklingum 75 ára og eldri er takmörkuð.

Skert lifrarstarfsemi

Í 1. stigs rannsókn voru rannsökuð áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf tedúglútíðs eftir gjöf 20 mg af tedúglútíði undir húð. Hámark og heildarumfang útsetningar fyrir tedúglútíði eftir staka 20 mg skammta undir húð var minna (sem nemur 10-15%) hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi en hjá þöruðum samanburðarhópi heilbrigðra einstaklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Í 1. stigs rannsókn voru rannsökuð áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf tedúglútíðs eftir gjöf 10 mg af tedúglútíði undir húð. Með vaxandi skerðingu á nýrnastarfsemi, allt upp í og að meðtöldum nýrnasjúkdómi á lokastigi, hækkðu meginbreytur lyfjahlvarfa tedúglútíðs þannig að gildi AUC_{inf} varð allt að 2,6-falt hærra og gildi C_{max} allt að 2,1-falt hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ofvöxtur í gallblöðru, gallrásam lifrar og brisgöngum sáust í rannsóknum á hálflangvinnum og langvinnum eiturvekunum. Þessar niðurstöður tengdust hugsanlega þeim áhrifum sem ætlast er til af tedúglútíði sem lyfi og gátu í mismiklum mæli gengið til baka á því 8-13 vikna tímabili sem gefið var til að jafna sig eftir langvinna gjöf.

Viðbrögð á stungustað

Í forklínískum rannsóknum varð vart við mikla bólguhnúða sem tengdust stungustöðunum.

Krabbameinsvaldandi /stökkbreytandi áhrif

Tedúglútíð reyndist neikvætt þegar það var prófað í staðlaðri prófaröð fyrir eiturvekunum á erfðæfni.

Meðal meðferðartengdra góðkynja æxla í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum voru æxli í þekjuvef gallrásar hjá karldýrum þegar skömmtun tedúglútíðs í plasma var u.þ.b. 32 og 155 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem gefinn er ráðlagður dagskammtur (nýgengi 1 af 44 í fyrria tilvikinu og 4 af 48 í því síðara). Kirtilæxli í slímhúð ásgarnar (jejunum) sáust hjá 1 af 50 karldýrum og 5 af 50 karldýrum þegar skömmtun tedúglútíðs í plasma var u.þ.b. 10 og 155 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem gefinn er ráðlagður dagskammtur. Þar að auki sást kirtilkrabbamein í ásgörn hjá karlkyns rottu sem gefinn var lægsti prófunarskammtur (skömmtun í plasma hjá dýrinu var u.þ.b. tíuföld miðað við menn).

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Rannsóknir til að meta eiturverkanir tedúglútíðs á æxlun og þroska hafa verið framkvæmdar hjá rottum og kaninum með skömmtum sem námu 0, 2, 10 og 50 mg/kg/dag undir húð. Tedúglútíð hafði ekki í för með sér áhrif á breytur sem tengjast æxlunargetu, meðgöngu eða þroska sem mældar voru í rannsóknum á frjósemi, fósturvísis- og fósturþroska og þroska fyrir og eftir got. Upplýsingar um lyfjahvörf sýndu að útsetning fyrir tedúglútíði hjá kaninum á fósturskeiði og rottuungum á spena var afar lítil.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

L-histidín.

Mannitól.

Natríumfosfat einhýdrat.

Tvínatríumfosfat heptahýdrat.

Natríumhýdroxíð (til sýrustillingar).

Saltsýra (til sýrustillingar).

Leysir

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglös

4 ár.

Blandað lyf

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 3 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði verður að nota lausnina strax, nema aðferð við blöndun útiloki hættu á örverumengun.

Sé lausnin ekki notuð strax er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Duft

3 ml hettuglas (gler) með gúmmítappa (brómóbútýl) sem inniheldur 5 mg af tedúglútíði.

Leysir

Áfyllt sprautu (gler) með bullum (brómóbútyl) sem inniheldur 0,5 ml af leysi.

Pakkningastærðir með 1 hettuglasi af dufti með 1 áfylltri sprautu eða 28 hettuglösum af dufti með 28 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ákvörðun um fjölda hettuglása sem nota þarf til að gefa einn skammt verður að byggja á þyngd hvers sjúklings fyrir sig og ráðlögðum skammti sem nemur 0,05 mg/kg/dag. Í hverri heimsókn ber læknum að vigta sjúklinginn, ákvarða dagskammtinn sem gefa á fram að næstu heimsókn og upplýsa sjúklinginn um niðurstöðuna.

Töflur yfir inndælingarrúmmál samkvæmt ráðlögðum skammti miðað við líkamsþyngd, bæði fyrir börn og fullorðna, er að finna í kafla 4.2.

Setja verður saman áfylltu sprautuna og blöndunarnál.

Síðan verður að leysa upp duftið í hettuglasinu með því að bæta út í það öllum leysinum úr áfylltu sprautunni.

Ekki á að hrista hettuglasið, en hins vegar má rúlla því milli lófanna og snúa því einu sinni varlega á hvolf. Þegar tær og litlaus lausn hefur myndast í hettuglasinu á að draga lausnina upp í 1 ml inndælingarsprautu (eða 0,5 ml eða minni inndælingarsprautu til notkunar fyrir börn) með mælikvarða sem sýnir 0,02 ml bil eða minna (fylgir ekki í pakkanum).

Ef nota þarf tvö hettuglös verður að endurtaka sama verklag fyrir seinna hettuglasið og draga viðbótarlausnina upp í inndælingarsprautuna sem inniheldur lausnina úr fyrra hettuglasinu. Dæla verður úr sprautunni og farga öllu rúmmáli sem er umfram ávísaðan skammt í ml.

Dæla verður lausninni undir húð í hreinsað svæði á kviði eða, ef það er ekki unnt, á læri (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf) með því að nota fína nál til inndælingar undir húð.

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Revestive er að finna í fylgiseðlinum.

Ekki má nota lausnina ef hún er skýjuð eða inniheldur agnir.

Einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Farga á öllum nálum og sprautum í förgunaríláti fyrir oddhvassa hluti.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. ágúst 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írland

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Alþjóðleg skrá yfir stuttþarmaheilkenni</p> <p>Faraldsfræðirannsókn til að safna frekari upplýsingum um öryggi lyfsins og varpa þannig skýrara ljósi á hugsanlega og þekkta áhættu eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun, sem byggist á rannsóknaráætlun sem CHMP hefur samþykkt.</p> <p>Leggja skal fram áfangaupplýsingar um faraldsfræðirannsóknina annað hvert ár.</p> <p>Lokaskýrsla rannsóknar</p>	<p>Lagðar verða fram fjórar áfangaskýrslur innan sex mánaða frá því að fresti til að skila inn upplýsingum lýkur (þ.e. 4. ársfj. 2016, 4. ársfj. 2018, 4. ársfj. 2020 og 4. ársfj. 2022).</p> <p>2. ársfj. 2033</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Revestive 1,25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
tedúglútíð
Fyrir börn og unglinga

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 1,25 mg af tedúglútíði sem duft. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 1,25 mg af tedúglútíði í 0,5 ml af lausn, sem samsvarar 2,5 mg/ml styrkleika.

3. HJÁLPAEFNI

Duft: L-histidín, mannítól, natríumfosfat einhýdrat, tvínatríumfosfat heptahýdrat.
Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
28 hettuglös með dufti sem innihalda 1,25 mg af tedúglútíði
28 áfylltar sprautur sem innihalda 0,5 ml af leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Eftir blöndun ber að nota lausnina samstundis.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU//1/12/787/003 28 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Revestive 1,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Revestive 5 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
tedúglútíði

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af dufti inniheldur 5 mg af tedúglútíði. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg af tedúglútíði í 0,5 ml af lausn, sem samsvarar 10 mg/ml styrkleika.

3. HJÁLPAEFNI

Duft: L-histidín, mannítól, natríumfosfat einhýdrat, tvínatríumfosfat heptahýdrat, natríumhýdroxíð
(til sýrustillingar), saltsýra (til sýrustillingar).

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með dufti sem inniheldur 5 mg af tedúglútíði

1 áfyllt sprauta með leysi sem inniheldur 0,5 ml af leysi

28 hettuglös með dufti sem innihalda 5 mg af tedúglútíði

28 áfylltar sprautur sem innihalda 0,5 ml af leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.
Eftir blöndun ber að nota lausnina samstundis.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/787/002 1 hettuglas
EU/1/12/787/001 28 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Revestive 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Revestive 1,25 mg stungulyfsstofn, lausn
tedúglútið
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,25 mg

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Revestive 5 mg stungulyfsstofn, lausn
tedúglútið
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 mg

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á ÁFYLLTA SPRAUTU MEÐ LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Revestive

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

Til blöndunar

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revestive 1,25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn tedúglútíð Fyrir börn og unglinga

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni barnsins, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Revestive og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Revestive
3. Hvernig nota á Revestive
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Revestive
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Revestive og við hverju það er notað

Revestive inniheldur virka efnið tedúglútíð. Það bætir frásog næringarefna og vökva úr þeim meltingarvegi (þörmum) barnsins sem eftir er.

Revestive er notað sem meðferð fyrir börn og unglinga (4 mánaða og eldri) með stuttþarmaheilkenni. Stuttþarmaheilkenni er sjúkdómur sem stafar af vangetu til að soga næringarefni og vökva úr fæðunni gegnum þarmavegginn. Ástæða þess er oft að allir smáþarmar eða hluti þeirra hefur verið fjarlægður með skurðaðgerð.

2. Áður en byrjað er að nota Revestive

Ekki má nota Revestive:

- ef barnið hefur ofnæmi fyrir tedúglútíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða snefilleifum af tetracyklíni.
- ef barnið er með krabbamein eða grunur leikur á því.
- ef vart hefur orðið við krabbamein í meltingarvegi hjá barninu, þ.m.t. í lifur, gallblöðru eða gallrásum og brisi innan síðustu fimm ára.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins áður en Revestive er notað:

- ef lifrarstarfsemi barnsins er verulega skert. Læknirinn hefur það í huga þegar hann ávísar lyfinu.

- ef barnið er með tiltekna sjúkdóma í hjarta- og/eða æðakerfi, t.d. háan blóðþrýsting (háþrýsting) eða veiklað hjarta (skerta hjartastarfsemi). Einkennin eru m.a. skyndileg þyngdaraukning, þroti í andliti, þroti á ökklum og/eða mæði.
- ef barnið er með aðra alvarlega sjúkdóma sem ekki hefur náðst að halda vel í skefjum. Læknirinn hefur það í huga þegar hann ávísar lyfinu.
- ef nýrnastarfsemi barnsins er skert. Læknirinn gæti þurft að gefa barninu minni skammt af lyfinu.

Við upphaf meðferðar með Revestive og meðan á henni stendur getur verið að læknirinn aðlagi það magn af vökva eða næringu í æð sem barnið fær.

Læknisrannsóknir fyrir meðferð með Revestive og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð með lyfinu hefst verður gerð rannsókn til að athuga hvort blóð sé í hægðum barnsins. Einnig verður gerð ristilspeglun hjá barninu (rannsókn sem felst í því að skoða innra byrði ristils og endaþarms til að athuga hvort fyrir hendi séu separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) og fjarlægja þá) ef óútskýrt blóð er í hægðum þess. Ef separ finnast áður en meðferð með Revestive hefst, ákveður læknirinn hvort barnið eigi að nota lyfið. Ekki skal nota Revestive ef krabbamein greinist í ristilspegluninni. Læknirinn mun framkvæma fleiri ristilspeglanir ef barnið heldur áfram á meðferð með Revestive. Læknirinn mun fylgjast með vökva- og saltbúskap barnsins þar sem ójafnvægi getur valdið óhóflegri vökvasöfnun eða ofþornun.

Læknirinn mun gæta sérstakrar varúðar og hafa eftirlit með starfsemi smáþarmanna og hafa eftirlit með merkjum og einkennum sem benda til vandamála í gallblöðru, gallvegum eða brisi.

Börn og unglingar

Börn yngri en 4 mánaða

Lyfið má ekki nota hjá börnum yngri en 4 mánaða. Það er vegna þess að takmörkuð reynsla er af notkun Revestive hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Revestive

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota.

Revestive getur haft áhrif á hvernig önnur lyf frásogast úr þörmum og þar með hversu vel þau verka. Læknirinn gæti þurft að breyta skammti barnsins af öðrum lyfjum.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er mælt með að stúlkur sem eru þungaðar eða með barn á brjósti noti Revestive.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð hjá stúlkunni skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur, hjólreiðar og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli hjá barninu. Ef þess verður vart hjá barninu má það ekki aka, hjóla á reiðhjóli eða nota vélar fyrr en líðanin hefur batnað.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Revestive

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Gæta þarf varúðar ef barnið er með ofnæmi fyrir tetracyklíni (sjá kaflann „**Ekki má nota Revestive**“).

3. Hvernig nota á Revestive

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtur

Ráðlagður dagskammtur fyrir barnið er 0,05 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Skammturinn verður gefinn upp í millilítrum (ml) af lausn.

Læknirinn velur réttan skammt fyrir barnið miðað við líkamsþyngd þess. Læknirinn lætur vita hvaða skammti eigi að dæla inn í hvert sinn. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hvernig nota á Revestive

Revestive er dælt undir húð (notað sem stungulyf undir húð) einu sinni á dag. Sprauta má sig sjálfur með stungulyfinu eða láta einhvern annan sjá um það, t.d. lækni barnsins, aðstoðarfólk hans eða heimahjúkrunarfræðing. Ef ætlunin er að þú eða umönnunaraðili barnsins gefi lyfið með inndælingu er nauðsynlegt að þú eða umönnunaraðilinn fái fullnægjandi þjálfun hjá lækningnum eða hjúkrunarfræðingnum. Ítarlegar leiðbeiningar um inndælingu stungulyfsins er að finna í lok þessa fylgiseðils.

Eindregið er mælt með því að nafn og lotunúmer lyfsins sé skráð í hvert skipti sem barnið fær skammt af Revestive til að halda megi skrá yfir lotunúmerin sem notuð eru.

Ef notaður er stærri skammtur af Revestive en mælt er fyrir um

Ef dælt er inn stærri skammti af Revestive en læknir barnsins gaf fyrirmæli um ber að hafa samband við lækningnum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef gleymist að nota Revestive

Ef inndæling stungulyfsins gleymist (eða ekki er unnt að dæla því inn á venjulegum tíma) ber að nota það eins fljótt og auðið er sama dag. Aldrei má nota meira en eina inndælingu af stungulyfinu á sama degi. Ekki á að dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Revestive

Halda ber áfram að nota lyfið allan tímann sem læknir barnsins tilgreinir þegar hann ávísar því. Ekki má hætta að nota lyfið án þess að ráðfæra sig við lækningnum þar sem vökvafjafnvægi barnsins getur breyst ef lyfjanotkuninni er hætt skyndilega.

Leitið til læknis barnsins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitið læknishjálpar tafarlaust ef vart verður við einhverja af eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hjartabilun. Hafið samband við lækningnum ef vart verður við þreytu, mæði eða þrota á ökkulum, fótleggjum eða í andliti hjá barninu.
- Brisbólga. Hafið samband við lækningnum eða bráðavakt á sjúkrahúsi ef barnið fær alvarlegan kviðverk og sótthita.

- Garnateppa (stífla í görnum). Hafið samband við lækinn eða bráðavakt á sjúkrahúsi ef barnið fær alvarlegan kviðverk, uppköst og hægðatregðu.
- Minnkað gallflæði frá gallblöðru og/eða bólga í gallblöðru. Hafið samband við lækinn eða bráðavakt á sjúkrahúsi ef vart verður við gulan blæ á húð og augnhvítum, kláða, dökkt þvag og ljósar hægðir eða verk ofanvert til hægri eða um miðbik kviðsvæðisins hjá barninu.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Yfirlíð. Ef hjartsláttur og öndun eru eðlileg og barnið kemst fljótt til meðvitundar skal leita ráða hjá læknum. Í öðrum tilvikum skal leita hjálpar eins fljótt og auðið er.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýking í öndunarvegi (hvers kyns sýking í skútum, kverkum, loftvegum eða lungum).
- Höfuðverkur.
- Kviðverkur, uppþemba, ógleði, þroti í stóma (mannbert op til að losna við hægðir), uppköst.
- Roði, verkur, eða þroti á stungustaðnum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Flensa (inflúensa) eða flensulík einkenni.
- Minnkuð matarlyst.
- Þroti á höndum og/eða fótum.
- Svefnvandamál, kvíði.
- Hósti, mæði.
- Separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) í ristlinum
- Vindgangur (uppþemba)
- Þrengsli eða stífla í brisgangi sem getur valdið bólgu í brisinu
- Bólga í gallblöðrunni

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) í smáþörmunum

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Vökvasöfnun
- Separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) í maganum

Notkun hjá börnum og unglingum

Almennt eru aukaverkanir hjá börnum og unglingum svipaðar þeim sem koma fyrir hjá fullorðnum.

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum yngri en 4 mánaða.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Revestive

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hettuglasinu og áfylltu sprautunni á eftir EXP (fyrnist). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Eftir blöndun ber frá örverufræðilegu sjónarmiði að nota lausnina samstundis. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 25°C.

Ekki skal nota lyfið ef í ljós kemur að lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Farga ber öllum nálum og sprautum í förgunarfláti fyrir oddhvassa hluti.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Revestive inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tedúglútið. Eitt hettuglas af stofni inniheldur 1,25 mg af tedúglútið. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 1,25 mg af tedúglútið í 0,5 ml af lausn, sem samsvarar 2,5 mg/ml styrkleika.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, mannítól, natríumfosfat einhýdrat og tvínatríumfosfat heptahýdrat.
- Leysirinn inniheldur vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Revestive og pakkningastærðir

Revestive er stungulyfsstofn og leysir, lausn (1,25 mg af tedúglútið í hettuglasi, 0,5 ml af leysi í áfylltri sprautu).

Duftið er hvítt og leysirinn er tær og litlaus.

Revestive kemur í pakkningastærðum með 28 hettuglösum með dufti ásamt 28 áfylltum sprautum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland

Framleiðandi

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írland

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

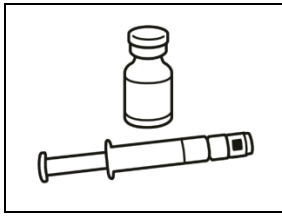
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Revestive

Mikilvægar upplýsingar:

- Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun Revestive.
- Revestive er ætlað til inndælingar undir húð (stungulyf til notkunar undir húð).
- Ekki má dæla Revestive í bláæð (i.v.) eða vöðva (i.m.).
- Geymið Revestive þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Revestive eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hettuglasinu og áfylltu sprautunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Eftir blöndun ber frá örverufræðilegu sjónarmiði að nota lausnina samstundis. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 25°C.
- Ekki má nota Revestive ef í ljós kemur að lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.
- Farga ber öllum nálum og sprautum í förgunaríláti fyrir oddhvassa hluti.



Efni sem fylgir í pakkingunni:

- 28 hettuglös með 1,25 mg af tedúglútíði sem duft.
- 28 áfylltar sprautur með leysi.

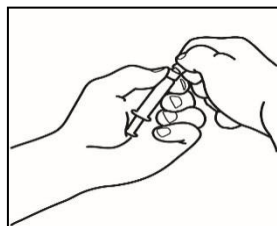
Fleira sem nota þarf, en er ekki í pakkingunni:

- Nálar til blöndunar (stærð 22G, lengd 1½" (0,7 x 40 mm)).
- 0,5 eða 1 ml sprautur (með mælikvarða sem sýnir 0,02 ml bil eða minna). **Fyrir börn má nota 0,5 ml (eða minni) inndælingarsprautu.**
- Fínar nálar til inndælingar undir húð (t.d. stærð 26G, lengd 5/8" (0,45 x 16 mm), eða minni nálar fyrir börn, eftir því sem við á).
- Sprittþurrkur.
- Ílát sem þolir oddhvassa hluti til að farga notuðum sprautum og nálum á öruggan hátt.

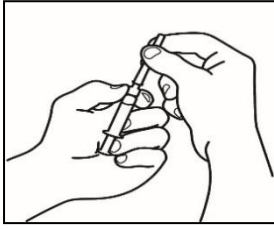
ATH.: Áður en byrjað er ber að gæta þess að vinnuflöturinn sé hreinn og að hendur séu þvegnar áður en lengra er haldið.

1. Samsetning áfylltu sprautunnar

Um leið og allt sem nota þarf er til reiðu þarf að setja saman áfylltu sprautuna. Hér á eftir fer yfirlit yfir aðferðina.



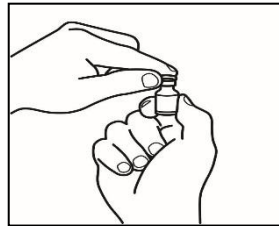
1.1 Takið áfylltu sprautuna með leysinum og smellið af efsta hluta hvíta plastloksins svo hún sé tilbúin til að festa við hana nál til blöndunar.



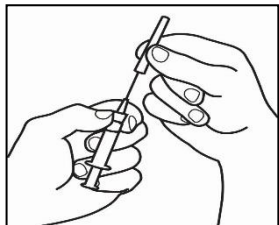
1.2 Festið blöndunarnálina (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) á samsettu áfylltu sprautuna með því að skrúfa hana réttisælis á hana.

2. Leystu upp stofninn

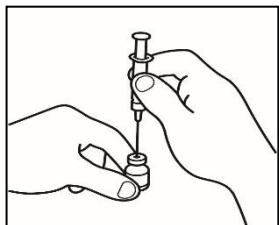
Nú er allt til reiðu til að leysa stofninn upp með leysinum.



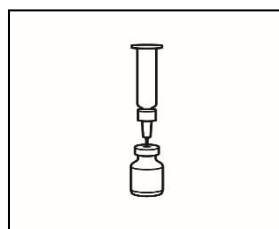
2.1 Fjarlægjið bláa lokið sem smellt er af hettuglasinu sem inniheldur stofninn, strjúkið ofan af því með sprittþurrku. Látið þorna. Snertið ekki efsta hluta hettuglassins.



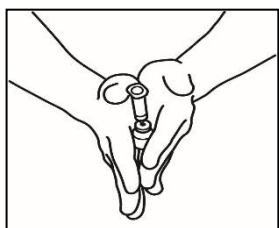
2.2 Takið lokið af blöndunarnálinni á samsettu áfylltu sprautunni sem inniheldur leysinn, án þess að snerta oddinn á nálinni.



2.3 Haldið á hettuglasinu með stofninum, stingið blöndunarnálinni sem er föst við samsettu áfylltu sprautuna í miðjuna á gúmmítappanum og þrýstið bullunni varlega alla leið niður til að dæla öllum leysinum í hettuglasið.

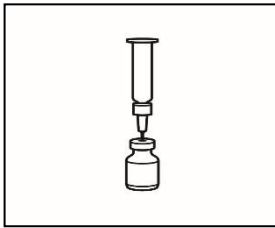


2.4 Látið blöndunarnálina og tóma sprautuna sitja áfram í hettuglasinu. Látið hettuglasið standa óhreyft í um það bil 30 sekúndur.



2.5 Rúllið hettuglasinu varlega milli lófanna í u.þ.b. 15 sekúndur. Snúið hettuglasinu síðan varlega á hvolf einu sinni með blöndunarnálinni og tómu sprautunni ennþá fastri í hettuglasinu.

ATH.: Ekki má hrista hettuglasið. Ef hettuglasið er hrist getur myndast froða og þá verður erfitt að draga lausnina upp úr hettuglasinu.



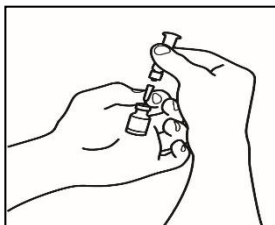
2.6 Látid hettuglasið standa óhreyft í u.þ.b. tvær mínútur.

2.7 Skoðið hettuglasið til að athuga hvort enn sé í því óuppleystur stofn. Ef stofninn er enn sjáanlegur ber að endurtaka skref 2.5 og 2.6. Ekki hrísta hettuglasið. Ef enn sést óuppleystur stofn að því loknu skal farga hettuglasinu og byrja upp á nýtt á undirbúningnum með öðru hettuglasi.

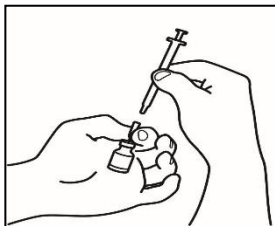
ATH.: Endanleg lausn á að vera tær. Ekki má dæla lausninni inn ef hún er skýjuð eða inniheldur agnir.

ATH.: Um leið og lausnin er tilbúin ber að nota hana samstundis. Hún skal höfð við lægri hita en 25°C og geymslutími er að hámarki tuttugu og fjórar klukkustundir.

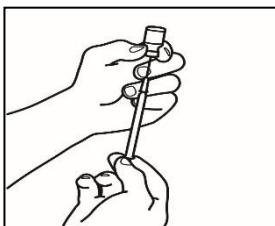
3. Undirbúið inndælingarsprautuna



3.1 Fjarlægja skal blöndunarsprautuna frá blöndunarnálinni sem er ennþá í hettuglasinu og farga skal blöndunarsprautunni.

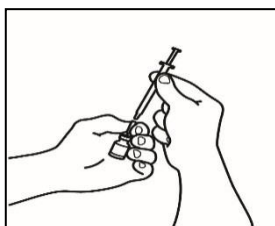


3.2 Takið inndælingarsprautuna og festið hana við blöndunarnálina sem er ennþá í hettuglasinu.

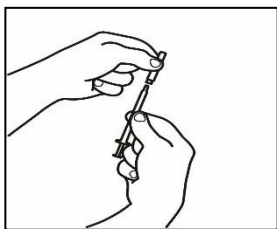


3.3 Snúið hettuglasinu á hvolf, dragið út odd blöndunarnálarinnar þannig að hann sé rétt fyrir innan tappann. Leyfið öllu lyfinu að fylla sprautuna með því að draga bulluna varlega út.

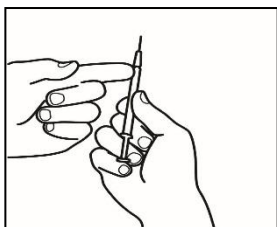
ATH.: Ef læknir barnsins hefur sagt að nota þurfi tvö hettuglös, undirbúið þá aðra áfyllta sprautu með leysi og annað hettuglas með stofni eins og lýst er í megin skrefum 1 og 2. Dragið lausnina úr seinna hettuglasinu upp í sömu inndælingarsprautu með því að endurtaka skref 3.



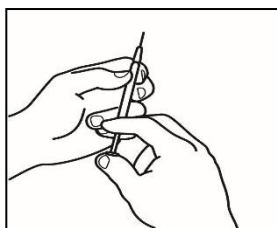
3.4 Fjarlegið inndælingarsprautuna úr blöndunarnálinni og skiljið nálina eftir í hettuglasinu. Fargið hettuglasinu og blöndunarnálinni saman í þar til gert ílát.



3.5 Takið inndælingarnálina, en fjarlægið ekki plasthlífina sem er á nálinni. Festið nálina á inndælingarsprautuna sem inniheldur lyfið.

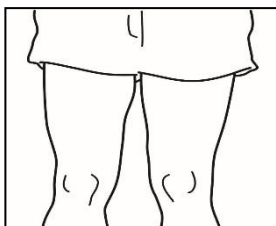
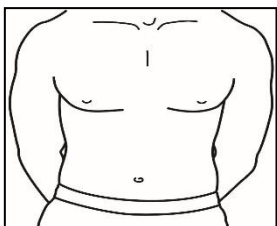


3.6 Skoðið hvort loftbólur eru í lausninni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skal banka varlega á sprautuna þar til þær fljóta upp á yfirborðið. Ýtið þá bullunni varlega upp til að þrýsta loftinu út.



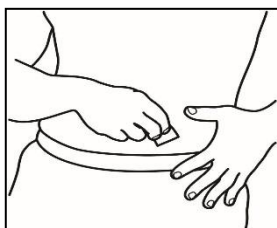
3.7 Læknirinn hefur séð um að reikna út skammt barnsins í ml. Þrýstið út því rúmmáli sem ofaukið er í sprautunni, með hlífina enn á nálinni, þar til réttum skammti er náð.

4. Dælið inn lausninni

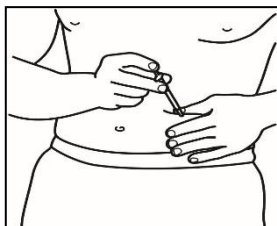


4.1 Finnið svæði á kviði barnsins eða, ef barnið er með verk eða vefjahersli á kviði, á læri barnsins þar sem aðgengilegt er að sprauta sig með stungulyfinu (sjá myndina).

ATH.: Ekki má nota sama svæði alla daga fyrir allar inndælingar – skipta skal um svæði (nota efri, neðri, vinstri og hægri hluta kviðar barnsins) til að forðast óþægindi. Forðast skal svæði þar sem fyrir hendi er bólga, þroti, ör, fæðingarblettur eða annars konar blettur eða áverki.



4.2 Hreinsið húð barnsins á því svæði sem ætlunin er að nota sem stungustað með sprittþurrku, með hringhreyfingum frá miðjunni og út á við. Leyfið svæðinu að þorna.



4.3 Fjarlægið plastlokið af nálinni á tilbúnu inndælingarsprautunni. Grípið varlega um hreinsaða húðina á stungusvæðinu með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni eins og haldið er á blýanti. Fettið úlnliðinn aftur og stingið síðan nálinni snögglega í húðina með 45° horni.

4.4 Dragið bulluna aðeins út. Ef blóð sést í sprautunni skal draga nálina út aftur, taka nálina af sprautunni og setja hreina nál af sömu stærð á inndælingarsprautuna í hennar stað. Eftir sem áður má nota lyfið sem er þegar komið í sprautuna. Reynið inndælingu á öðrum stað á hreinsaða húðsvæðinu.

4.5 Dælið lyfinu hægt inn með því að þrýsta stöðugt á bulluna þar til öllu lyfinu hefur verið dælt inn og sprautan er tóm.

4.6 Dragið nálina beint út úr húðinni og fargið nálinni og sprautunni saman í þar til gert ílát. Vart getur orðið við svolitla blæðingu. Ef nauðsynlegt er skal þrýsta varlega á stungustaðinn með sprittþurrku eða 2x2 grisju þar til öll blæðing hefur stöðvast.

4.7 Fargið öllum nálum og sprautum í förgunarílát fyrir oddhvassa hluti eða annað hart ílát (t.d. flösku undan hreinsiefni með loki). Ílátið verður að þola oddhvassa hluti (alls staðar). Ef förgunarílát fyrir oddhvassa hluti vantar skal hafa samband við lækni barnsins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revestive 5 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn tedúglútíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Revestive og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Revestive
3. Hvernig nota á Revestive
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Revestive
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Revestive og við hverju það er notað

Revestive inniheldur virka efnið tedúglútíð. Það bætir frásog næringarefna og vökva úr þeim meltingarvegi (þörmum) sem eftir er.

Revestive er notað sem meðferð fyrir fullorðna, börn og unglunga (4 mánaða og eldri) með stuttþarmaheilkenni. Stuttþarmaheilkenni er sjúkdómur sem stafar af vangetu til að soga næringarefni og vökva úr fæðunni gegnum þarmavegginn. Ástæða þess er oft að allir smáþarmar eða hluti þeirra hefur verið fjarlægður með skurðaðgerð.

2. Áður en byrjað er að nota Revestive

Ekki má nota Revestive:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tedúglútíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða snefilleifum af tetracyklíni.
- ef fyrir hendi er krabbamein eða grunur leikur á því.
- ef vart hefur orðið við krabbamein í meltingarvegi, þ.m.t. í lifur, gallblöðru eða gallrásum og brisi innan síðustu fimm ára.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revestive er notað:

- ef lifrastarfsemi er verulega skert. Læknirinn hefur það í huga þegar hann ávísar lyfinu.
- ef fyrir hendi eru tilteknir sjúkdómar í hjarta- og/eða æðakerfi, t.d. hár blóðþrýstingur (háþrýstingur) eða veiklað hjarta (skert hjartastarfsemi). Einkennin eru m.a. skyndileg þyngdaraukning, þroti í andliti, þroti á ökklum og/eða mæði.

- ef fyrir hendi eru aðrir alvarlegir sjúkdómar sem ekki hefur náðst að halda vel í skefjum. Læknirinn hefur það í huga þegar hann ávísar lyfinu.
- ef nýrnastarfsemi er skert. Læknirinn gæti þurft að gefa minni skammt af lyfinu.

Við upphaf meðferðar með Revestive og meðan á henni stendur getur verið að læknirinn aðlagi það magn af vökva eða næringu í æð sem þú færð.

Læknisrannsóknir fyrir meðferð með Revestive og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð með lyfinu hefst þarf læknirinn að framkvæma ristilspeglun (rannsókn sem felst í því að skoða innra byrði ristils og endaparms) til að athuga hvort fyrir hendi séu separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) og fjarlægja þá. Mælt er með að læknirinn framkvæmi slíkar speglafræðingar einu sinni á ári fyrstu tvö árin frá upphafi meðferðar og síðan að minnsta kosti á fimm ára fresti. Ef separ finnast annað hvort fyrir meðferð með Revestive eða meðan á henni stendur ákveður læknirinn hvort halda eigi áfram að nota lyfið. Ekki skal nota Revestive ef krabbamein greinist í ristilspegluninni. Læknirinn mun fylgjast með vökva- og saltbúskapnum þínum þar sem ójafnvægi getur valdið óhóflegri vökvasöfnun eða ofþornun.

Læknirinn mun gæta sérstakrar varúðar og fylgjast með starfsemi smáþarma og einkennum sem gefa til kynna vandamál í gallblöðru, gallrásum eða brisi.

Börn og unglingar

Læknisrannsóknir fyrir meðferð með Revestive og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð með lyfinu hefst verður gerð rannsókn til að athuga hvort blóð sé í hægðum. Einnig verður gerð ristilspeglun (rannsókn sem felst í því að skoða innra byrði ristils og endaparms til að athuga hvort fyrir hendi séu separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) og fjarlægja þá) ef þú hefur óútskýrt blóð í hægðum. Ef separ finnast áður en þú færð meðferð með Revestive, ákveður læknirinn hvort þú eigir að nota lyfið. Ekki skal nota Revestive ef krabbamein greinist í ristilspegluninni. Læknirinn mun framkvæma fleiri ristilspeglafræðingar ef þú heldur áfram á meðferð með Revestive. Læknirinn mun fylgjast með vökva- og saltbúskap barnsins þar sem ójafnvægi getur valdið óhóflegri vökvasöfnun eða ofþornun.

Börn yngri en 4 mánaða

Lyfið má ekki nota hjá börnum yngri en 4 mánaða. Það er vegna þess að takmörkuð reynsla er af notkun Revestive hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Revestive

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Revestive getur haft áhrif á hvernig önnur lyf frásogast úr þörmum og þar með hversu vel þau verka. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af öðrum lyfjum.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er mælt með að konur sem eru þungaðar eða með barn á brjósti noti Revestive.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þess verður vart má ekki aka eða nota vélar fyrr en líðanin hefur batnað.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Revestive

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Gæta þarf varúðar ef um er að ræða ofnæmi fyrir tetracyklíni (sjá kaflann „**Ekki má nota Revestive**“).

3. Hvernig nota á Revestive

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtur

Ráðlagður dagskammtur er 0,05 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Skammturinn verður gefinn upp í millilítrum (ml) af lausn.

Lækurinn velur réttan skammt fyrir hvern og einn miðað við líkamsþyngd. Lækurinn lætur vita hvaða skammti eigi að dæla inn í hvert sinn. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Notkun hjá börnum og unglíngum

Revestive má nota hjá börnum og unglíngum (á aldrinum 4 mánaða og eldri). Notið lyfið nákvæmlega eins og lækurinn hefur mælt fyrir um.

Hvernig nota á Revestive

Revestive er dælt undir húð (notað sem stungulyf undir húð) einu sinni á dag. Sprauta má sig sjálfur með stungulyfinu eða láta einhvern annan sjá um það, t.d. lækurinn, aðstoðarfólk hans eða heimahjúkrunarfræðing. Ef ætlunin er að þú eða umönnunaraðili þinn gefi þér lyfið með inndælingu er nauðsynlegt að þú eða umönnunaraðili þinn fái fullnægjandi þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum. Ítarlegar leiðbeiningar um inndælingu stungulyfsins er að finna í lok þessa fylgiseðils.

Eindregið er mælt með því að nafn og lotunúmer lyfsins sé skráð í hvert skipti sem þú eða barnið fáið skammt af Revestive til að halda megi skrá yfir lotunúmerin sem notuð eru.

Ef notaður er stærri skammtur af Revestive en mælt er fyrir um

Ef dælt er inn stærri skammti af Revestive en lækurinn gaf fyrirmæli um ber að hafa samband við lækurinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef gleymist að nota Revestive

Ef inndæling stungulyfsins gleymist (eða ekki er unnt að dæla því inn á venjulegum tíma) ber að nota það eins fljótt og auðið er sama dag. Aldrei má nota meira en eina inndælingu af stungulyfinu á sama degi. Ekki á að dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Revestive

Halda ber áfram að nota lyfið allan tímann sem lækurinn tilgreinir þegar hann ávísar því. Ekki má hætta að nota lyfið án þess að ráðfæra sig við lækurinn þar sem vökvajafnvægi getur breyst ef lyfjanotkuninni er hætt skyndilega.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitið læknishjálpar tafarlaust ef vart verður við einhverja af eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hjartabilun. Hafið samband við lækinn ef vart verður við þreytu, mæði eða þrota á ökkjum, fótleggjum eða andliti.
- Brisbólga. Hafið samband við lækinn eða bráðavakt á sjúkrahúsi ef vart verður við alvarlegan kviðverk og sótthita.
- Garnateppa (stífla í görnun). Hafið samband við lækinn eða bráðavakt á sjúkrahúsi ef vart verður við alvarlegan kviðverk, uppköst og hægðatregðu.
- Minnkað gallflæði frá gallblöðru og/eða bólga í gallblöðru. Hafið samband við lækinn eða bráðavakt á sjúkrahúsi ef vart verður við gulan blæ á húð og augnhvítum, kláða, dökkt þvag og ljósar hægðir eða verk ofanvert til hægri eða um miðbik kviðsvæðisins.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Yfirlíð. Ef hjartsláttur og öndun eru eðlileg og sjúklingur kemst fljótt til meðvitundar skal leita ráða hjá læknum. Í öðrum tilvikum skal leita hjálpar eins fljótt og auðið er.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýking í öndunarvegi (hvers kyns sýking í skútum, kverkum, loftvegum eða lungum).
- Höfuðverkur.
- Kviðverkur, uppþemba, ógleði, þroti í stóma (mannert op til að losna við hægðir), uppköst.
- Roði, verkur, eða þroti á stungustaðnum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Flensa (inflúensa) eða flensulík einkenni.
- Minnkuð matarlyst.
- Þroti á höndum og/eða fótum.
- Svefnvandamál, kvíði.
- Hósti, mæði.
- Separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) í ristlinum
- Vindgangur (uppþemba)
- Þrengsli eða stífla í brisgangi sem getur valdið bólgu í brisinu
- Bólga í gallblöðrunni

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) í smápörmunum

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Vökvasöfnun
- Separ (litlar óeðlilegar vaxtartotur) í maganum

Notkun hjá börnum og unglíngum

Almennt eru aukaverkanir hjá börnum og unglíngum svipaðar þeim sem koma fyrir hjá fullorðnum.

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum yngri en 4 mánaða.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Revestive

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hettuglasinu og áfylltu sprautunni á eftir EXP (fyrnist). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Eftir blöndun ber frá örverufræðilegu sjónarmiði að nota lausnina samstundis. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 3 klst. við 25°C.

Ekki má nota lyfið ef í ljós kemur að lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Farga ber öllum nálum og sprautum í förgunarfláti fyrir oddhvassa hluti.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Revestive inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tedúglútíð. Eitt hettuglas af stofni inniheldur 5 mg af tedúglútíði. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg af tedúglútíði í 0,5 ml af lausn, sem samsvarar 10 mg/ml þéttni.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, mannítól, natríumfosfat einhýdrat, tvínatríumfosfat heptahýdrat, natríumhýdroxíð (til sýrustillingar), saltsýra (til sýrustillingar).
- Leysirinn inniheldur vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Revestive og pakkningastærðir

Revestive er stungulyfsstofn og leysir, lausn (5 mg af tedúglútíði í hettuglasi, 0,5 ml af leysi í áfylltri sprautu).

Stofninn er hvítur og leysirinn er tær og litlaus.

Revestive kemur í pakkningastærðum með 1 hettuglasi með stofni og 1 áfylltri sprautu eða 28 hettuglösum með stofni og 28 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Írland

Framleiðandi

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írland

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

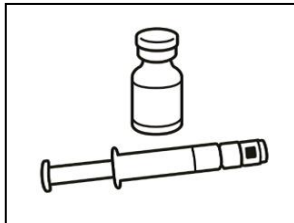
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Revestive

Mikilvægar upplýsingar:

- Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun Revestive.
- Revestive er ætlað til inndælingar undir húð (stungulyf til notkunar undir húð).
- Ekki má dæla Revestive í bláæð (i.v.) eða vöðva (i.m.).
- Geymið Revestive þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Revestive eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hettuglasinu og áfylltu sprautunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Má ekki frjósa.
- Eftir blöndun ber frá örverufræðilegu sjónarmiði að nota lausnina samstundis. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 3 klst. við 25°C.
- Ekki má nota Revestive ef í ljós kemur að lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.
- Farga ber öllum nálum og sprautum í förgunaríláti fyrir oddhvassa hluti.



Efni sem fylgir með í pakkingunni:

- 1 eða 28 hettuglös með 5 mg af tedúglúttíði í formi stofns.
- 1 eða 28 áfylltar sprautur með leysi.

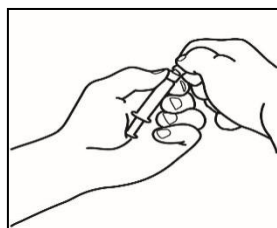
Fleira sem nota þarf, en er ekki í pakkingunni:

- Nálar til blöndunar (stærð 22G, lengd 1½" (0,7 x 40 mm)).
- 0,5 eða 1 ml sprautur (með mælikvarða sem sýnir 0,02 ml bil eða minna). **Fyrir börn má nota 0,5 ml (eða minni) inndælingarsprautu.**
- Fínar nálar til inndælingar undir húð (t.d. stærð 26G, lengd 5/8" (0,45 x 16 mm), eða minni nálar fyrir börn, eftir því sem við á).
- Sprittþurrkur.
- Ílát sem þolir oddhvassa hluti til að farga notuðum sprautum og nálum á öruggan hátt.

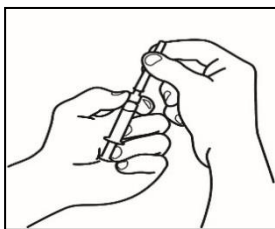
ATH.: Áður en byrjað er ber að gæta þess að vinnuflöturinn sé hreinn og að hendur séu þvegnar áður en lengra er haldið.

1. Samsetning áfylltu sprautunnar

Um leið og allt sem nota þarf er til reiðu þarf að setja saman áfylltu sprautuna. Hér á eftir fer yfirlit yfir aðferðina.



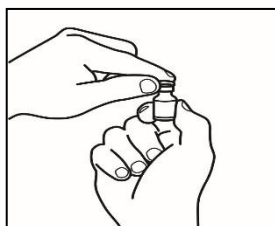
1.1 Takið áfylltu sprautuna með leysi og smellið af efsta hluta hvíta plastloksins á áfylltu sprautunni svo hún sé tilbúin til að festa við hana nál til blöndunar.



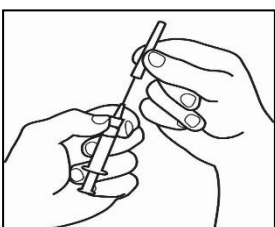
1.2 Festið blöndunarnálina (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) á samsettu áfylltu sprautuna með því að skrúfa hana réttisælís á hana.

2. Leystu upp stofninn

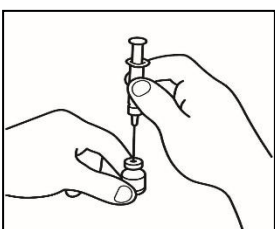
Nú er allt til reiðu til að leysa stofninn upp með leysinum.



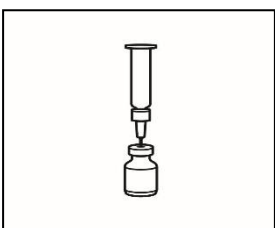
2.1 Fjarlægið græna lokið sem smellt er af hettuglasinu sem inniheldur stofninn, strjúkið ofan af því með sprittþurrku. Látið þorna. Snertið ekki efsta hluta hettuglassins.



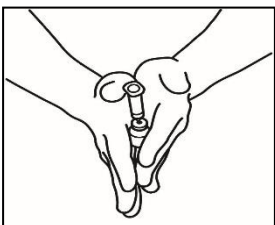
2.2 Takið lokið af blöndunarnálinni á samsettu áfylltu sprautunni sem inniheldur leysinn, án þess að snerta oddinn á nálinni.



2.3 Haldið á hettuglasinu með stofninum, stingið blöndunarnálinni sem er föst við samsettu áfylltu sprautuna í miðjuna á gúmmítappanum og þrýstið bullunni varlega alla leið niður til að dæla öllum leysinum í hettuglasið.

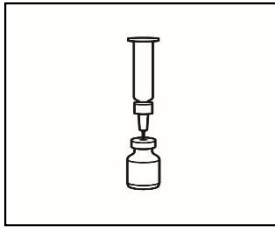


2.4 Látið blöndunarnálina og tóma sprautuna sitja áfram í hettuglasinu. Látið hettuglasið standa óhreyft í um það bil 30 sekúndur.



2.5 Rúllið hettuglasinu varlega milli lófanna í u.þ.b. 15 sekúndur. Snúið hettuglasinu síðan varlega á hvolf einu sinni með blöndunarnálinni og tómu sprautunni ennþá fastri í hettuglasinu.

ATH.: Ekki má hrista hettuglasið. Ef hettuglasið er hrist getur myndast froða og þá verður erfitt að draga lausnina upp úr hettuglasinu.



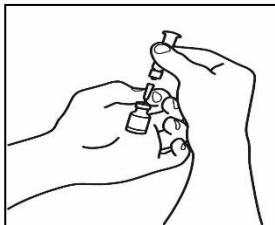
2.6 Látid hettuglasið standa óhreyft í u.þ.b. tvær mínútur.

2.7 Skoðið hettuglasið til að athuga hvort enn sé í því óuppleystur stofn. Ef stofninn er enn sjáanlegur ber að endurtaka skref 2.5 og 2.6. Ekki hrísta hettuglasið. Ef enn sést óuppleystur stofn að því loknu skal farga hettuglasinu og byrja upp á nýtt á undirbúningnum með öðru hettuglasi.

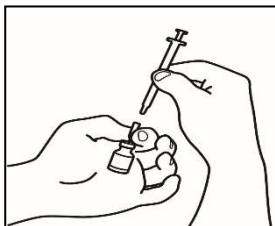
ATH.: Endanleg lausn á að vera tær. Ekki má dæla lausninni inn ef hún er skýjuð eða inniheldur agnir.

ATH.: Um leið og lausnin er tilbúin ber að nota hana samstundis. Hún skal höfð við lægri hita en 25°C og geymslutími er að hámarki þrjár klukkustundir.

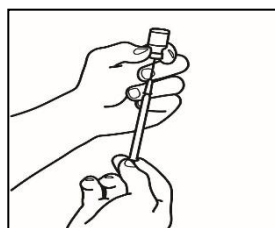
3. Undirbúið inndælingarsprautuna



3.1 Fjarlægja skal blöndunarsprautuna frá blöndunarnálinni sem er ennþá í hettuglasinu og farga skal blöndunarsprautunni.

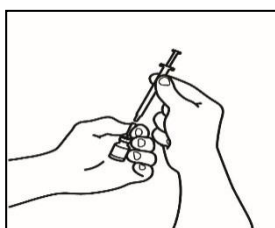


3.2 Takið inndælingarsprautuna og festið hana við blöndunarnálinna sem er ennþá í hettuglasinu.

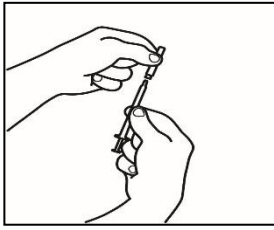


3.3 Snúið hettuglasinu á hvolf, dragið út odd blöndunarnálarinnar þannig að hann sé rétt fyrir innan tappann. Leyfið öllu lyfinu að fylla sprautuna með því að draga bulluna varlega út.

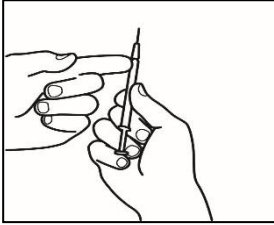
ATH.: Ef lækurinn hefur sagt að nota þurfi tvö hettuglös, undirbúið þá aðra áfyllta sprautu með leysi og annað hettuglas með stofni eins og lýst er í meginskrefum 1 og 2. Dragið lausnina úr seinna hettuglasinu upp í sömu inndælingarsprautu með því að endurtaka skref 3.



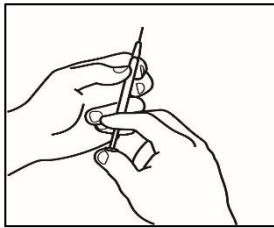
3.4 Fjarlægið inndælingarsprautuna úr blöndunarnálinni og skiljið nálinna eftir í hettuglasinu. Fargið hettuglasinu og blöndunarnálinni saman í þar til gert ílát.



3.5 Takið inndælingarnálina, en fjarlægið ekki plasthlífina sem er á nálinni. Festið nálina á inndælingarsprautuna sem inniheldur lyfið.

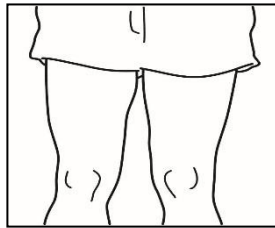
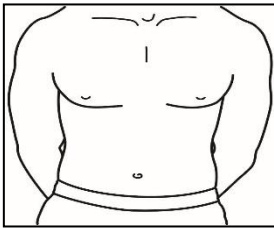


3.6 Skoðið hvort loftbólur eru í lausninni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skal banka varlega á sprautuna þar til þær fljóta upp á yfirborðið. Ýtið þá bullunni varlega upp til að þrýsta loftinu út.



3.7 Læknirinn hefur séð um að reikna út skammtinn í ml. Þrýstið út því rúmmáli sem ofaukið er í sprautunni, með hlífina enn á nálinni, þar til réttum skammti er náð.

4. Dælið inn lausninni

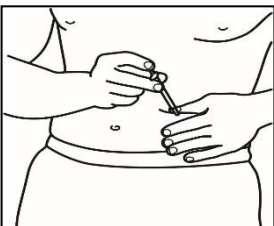


4.1 Finnið svæði á kviði eða, ef fyrir hendi er verkur eða vefjahersli á kviði, á læri þar sem aðgengilegt er að sprauta sig með stungulyfinu (sjá myndina).

ATH.: Ekki má nota sama svæði alla daga fyrir allar inndælingar – skipta skal um svæði (nota efri, neðri, vinstri og hægri hluta kviðar) til að forðast óþægindi. Forðast skal svæði þar sem fyrir hendi er bólga, þroti, ör, fæðingarblettur eða annars konar blettur eða áverki.



4.2 Hreinsið húðsvæðið sem ætlunin er að nota sem stungustað með sprittþurrku, með hringhreyfingum frá miðjunni og út á við. Leyfið svæðinu að þorna.



4.3 Fjarlægið plastlokið af nálinni á tilbúnu inndælingarsprautunni. Grípið varlega um hreinsaða húðina á stungusvæðinu með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni eins og haldið er á blýanti. Fettið úlnliðinn aftur og stingið síðan nálinni snögglega í húðina með 45° horni.

4.4 Dragið bulluna aðeins út. Ef blóð sést í sprautunni skal draga nálina út aftur, taka nálina af sprautunni og setja hreina nál af sömu stærð á inndælingarsprautuna í hennar stað. Eftir sem áður má nota lyfið sem er þegar komið í sprautuna. Reynið inndælingu á öðrum stað á hreinsaða húðsvæðinu.

- 4.5 Dælið lyfinu hægt inn með því að þrýsta stöðugt á bulluna þar til öllu lyfinu hefur verið dælt inn og sprautan er tóm.
- 4.6 Dragið nálina beint út úr húðinni og fargið nálinni og sprautunni saman í þar til gert ílát. Vart getur orðið við svolitla blæðingu. Ef nauðsynlegt er skal þrýsta varlega á stungustaðinn með sprittþurrku eða 2x2 grisju þar til öll blæðing hefur stöðvast.
- 4.7 Fargið öllum nálum og sprautum í förgunarílát fyrir oddhvassa hluti eða annað hart ílát (t.d. flösku undan hreinsiefni með loki). Ílátið verður að þola oddhvassa hluti (alls staðar). Ef förgunarílát fyrir oddhvassa hluti vantar skal hafa samband við lækinn.